Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
und Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Auswirkungen von stromafreien polymerisierten Hämoglobinlösungen auf die Organe der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

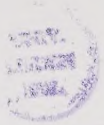
vorgelegt von

Josef Deibler
aus Hirrlingen

1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547612_0036



Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
und Transfusionswesen der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer

Auswirkungen von stromafreien polymerisierten Hämoglobinlösungen auf die Organe der Ratte

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Josef Deibler
aus Hirrlingen

1984

Dekan: Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter: Professor Dr. H. Junger
2. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45

Inhaltsverzeichnis

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	Literaturübersicht und Problemstellung	3
2.	Material und Methodik	6
2.1.	Herstellung und Zusammensetzung der Hämoglobinlösungen	6
2.2.	Prinzip der Versuchsanordnung und Gruppeneinteilung	8
2.3.	Versuchsablauf und Operationstechnik	9
2.4.	Apparaturen und Bestimmungsmethoden	12
2.5.	Statistische Auswertung	12
3.	Ergebnisse	13
3.1.	Erste Versuchsreihe	13
3.1.1.	Parameter für Hämodilution und Hämodynamik	13
3.1.2.	Mortalität	18
3.1.3.	Histologische Ergebnisse	21
3.2.	Zweite Versuchsreihe	25
3.2.1.	Hämatokrit und Hämodynamik	25
3.2.2.	Histologische Ergebnisse	27
3.3.	Dritte Versuchsreihe	27
3.3.1.	Hämodilution auf 30 % und 15 %	27
3.3.2.	Vollständiger Blutaustausch	30
4.	Diskussion der Methode	33
5.	Diskussion der Ergebnisse	37
6.	Zusammenfassung	47
7.	Anhang	49
8.	Literaturverzeichnis	57

1. Einleitung

In bestimmten kritischen Situationen ist bei hohen Blutverlusten ein rascher Blutersatz von entscheidender Bedeutung. Reiner Volumenersatz durch Plasmaexpander ist eine wertvolle und oft lebensrettende Hilfe, welche die optimale Ausnutzung der verbliebenen Erythrozyten durch entsprechende Mehrdurchblutung gestattet. In vielen Fällen genügt das, da der Organismus über eine große Erythrozytenreserve verfügt. Bei starken Blutverlusten ist jedoch derzeit ein frühzeitiger Ersatz der verlorenen Erythrozyten das therapeutische Mittel der Wahl. Oft aber stehen in der Notsituation Blutkonserven nicht zur Verfügung. Auch besteht kaum Zeit, eine Blutgruppenbestimmung und Kreuzreaktion durchzuführen.

Der ideale Blutersatz wäre demnach eine Lösung, welche alle Funktionen der Blutbestandteile, wie zum Beispiel der zellulären Elemente, der Plasmaproteine, der Hormone und der Elektrolyte übernehmen könnte. Bis jetzt kann man zwar routinemäßig Wasser, Elektrolyte und Plasma durch künstliche Lösungen ersetzen, die Erythrozyten als lebenswichtige Sauerstoffträger können durch solche Lösungen aber nicht ersetzt werden.

In den letzten Jahren wurden zwei erfolgsversprechende Methoden entwickelt, auch ohne Erythrozyten Gewebe ausreichend mit Sauerstoff zu versorgen. Als Sauerstoffträger dienen dabei entweder Fluorcarbonemulsionen oder stromafreie Hämoglobinlösungen.

Ein entscheidendes Problem bei der Verwendung der Fluorcarbonemulsionen besteht in der unzureichenden Elimination aus dem Organismus. Die vollständig wasserunlöslichen Fluorcarbone können nur sehr begrenzt im Harn ausgeschieden werden. Um die physikalische Sauerstofftransportfunktion der Fluorcarbone ganz ausnutzen zu können, müßte der Sauerstoffpartialdruck weit über den normalen Wert erhöht werden. Diese Tatsache schränkt den Anwendungsbereich der Fluorcarbone stark ein.

Stromafreie Hämoglobinlösungen besitzen diese Nachteile nicht. Gelöstes Hämoglobin kann Sauerstoff chemisch reversibel binden. Durch die Entfernung aller Stromabestandteile gelan es, die aktivierende Wirkung auf die Gerinnung auszuschalten. Nachteile dieser Hämoglobinlösungen lagen in der kurzen intravasalen Halbwertzeit und in der erhöhten Sauerstoffaffinität. Die neuesten Präparationen von BONHARD zeigen eine deutliche Verbesserung hinsichtlich dieser Eigenschaften. Durch das Einbringen von Pyridoxalphosphat in die Hämoglobinmoleküle wurde die Sauerstoffabgabe verbessert. Die Halbwertszeit konnte bedeutend verlängert werden durch die Bildung höherpolymerer Hämoglobinkomplexe.

Mit diesen verbesserten stromafreien polymerisierten Hämoglobinlösungen nach BONHARD (1976) wurde die vorliegende Verträglichkeitsuntersuchung an Ratten durchgeführt.

1.1. Literaturübersicht und Problemstellung

Schon seit Beginn dieses Jahrhunderts versucht man, freies Hämoglobin als Sauerstoffträger für die Notfallmedizin nutzbar zu machen. Dabei wurden sehr unterschiedliche Präparationsmethoden angewandt.

BARRAT et al. (1914) und PENNEL et al. (1949) hämolysierten Erythrozyten durch Zentrifugieren. BAYLISS versuchte 1920 diesen Effekt durch Einfrieren und Auftauen zu erreichen. Am häufigsten aber wurde das Blut mit destilliertem Wasser versetzt (GILLIGAN et al., 1940; LALICH et al., 1947: HAMILTON et al., 1947; AMBERSON et al., 1949). Durch Filtration (GILLIGAN et al., 1940; LALICH et al., 1947; AMBERSON et al., 1949) oder durch Ansäuern (PENNEL et al., 1949; HAMILTON et al., 1947) wurde versucht, die Strombestandteile zu entfernen. Tierversuche mit diesen Lösungen ergaben aber Störungen in der Blutgerinnung (RABINER et al., 1967; JACOBI et al., 1971) und Nierenschäden (BRANDT et al., 1951; MILLER et al., 1951; ZOLLINGER et al., 1952; JAENICKE et al., 1966). Diese Störungen wurden zum Teil auf das unzureichend entfernte Erythrozytenstroma zurückgeführt.

RABINER et al. (1967) gelang es erstmals, das Erythrozytenstroma quantitativ aus dem Hämolysat zu eliminieren. Versuche mit diesen Lösungen ergaben beim Hund keine Tubulusnekrosen. Es zeigten sich lediglich Hämoglobinzylinder in den Tubuli bei einigen Tieren. RELIHAN et al. (1972) sah bei Anwendung dieser stromafreien Hämoglobinlösung an Hunden bei der Hälfte der Tiere Zeichen der chronischen Nephritis. Die Nieren von Affen, denen Hämoglobinlösung infundiert wurde, zeigten Hämoglobinzylinder, die aber zu keiner Beeinträchtigung der Nierenfunktion führten. (BIRNDORF und LOPAS, 1970).

Ähnliche Hämoglobinlösungen mit DPG-Zusatz stellte BONHARD 1972 her. UNSELD et al. (1976) untersuchte diese Lösungen an Zwergschweinen. In Belastungsversuchen wurde den Tieren 3 g oder 5 g Hämoglobin pro kg Körpergewicht

zugeführt. In beiden Gruppen fanden sich Anzeichen eines Tubulusschadens, zum Teil vom Typ des akuten Nierenversagens. SCHUBERT et al. (1976) untersuchte die Auswirkungen dieser Hämoglobinlösungen auf ischämisch geschädigte Tubulusepithelien von Rattennieren. Es zeigte sich, daß besonders schwere Nierenschäden dann auftraten, wenn die Organe 30 Minuten nach der Hämoglobininjektion, also im Stadium der stärksten Hämoglobinurie, und während der aktivsten tubulären Hämoglobinaufnahme von der Ischämie getroffen wurden. Die Verträglichkeit dieser Hämoglobinpräparate bei Ratten nach hochdosierten Hämoglobininfusionen wurde von FÖRSTER et al. (1977) geprüft. Die morphologischen Untersuchungen erbrachten unmittelbar nach Infusion im Bereich der proximalen Nephronabschnitte Nekrosen zahlreicher Tubulusepithelien. Nach drei bis sechs Tagen fand sich eine Infiltration des Niereninterstitiums. Noch bis zum achten Tag nach Infusion blieben die Hämoglobinzylinder in großer Zahl nachweisbar. An der Leber wurde ein schwerer unspezifischer Zellschaden der Hepatozyten beobachtet.

Ein wesentlicher Nachteil von einfachen Hämoglobinlösungen war jedoch die kurze intravasale Halbwertszeit von ca. zwei Stunden und dadurch eine unbefriedigende Volumenwirkung (RABINER et al., 1967; BONHARD, 1975). Eine deutliche Verlängerung der intravasalen Halbwertszeit erreichte BONHARD (1976) durch größere, polymere Hämoglobinkomplexe. Polymerisiertes Hämoglobin wird glomerulär praktisch nicht mehr filtriert und hat damit eine erheblich höhere intravasale Verweildauer als einfaches Hämoglobin (SCHNEIDER et al., 1976). Außerdem wurde durch Hämoglobinpyridoxalierung eine Verbesserung der Sauerstoffabgabebereitschaft erzielt. Über erste Ergebnisse von Versuchen mit diesen Lösungen berichten LENZ et al. (1978). Bei Zwergschweinen, denen 1.5 - 3.0 g Hämoglobin pro kg Körpergewicht infundiert wurde, ergaben sich bei der niedrigen Belastung keine wesentlichen pathologischen Veränderungen an den Nieren. In der anderen Gruppe wiesen drei Tiere schwere Glomerulumschäden

auf. Mehrfach fanden sich nephrohydrotische Veränderungen sowie hyaline Thromben in den Glomerulumkapillaren.

Im Gegensatz zu diesen Belastungsversuchen war es Ziel der vorliegenden Arbeit, verschiedene stromafreie, polymerisierte und pyridoxalierte Hämoglobinlösungen nach BONHARD (1976) im isovolämischen Blutaustausch an Ratten zu untersuchen. Die Lösungen unterschieden sich vor allem durch den onkotischen Druck, den Anteil an unvernetztem Hämoglobin sowie die unterschiedlichen Fraktionen des vernetzten Hämoglobins. Es interessierten insbesondere die hämodynamischen Auswirkungen auf den Organismus und die histologischen Auswirkungen auf die Organe Leber, Milz und Nieren.

2. Material und Methodik

2.1. Herstellung und Zusammensetzung der Hämoglobinlösungen

Für die Versuche wurden Hämoglobinlösungen der Firma Biotest[1)] verwendet, die nach dem von K. BONHARD 1976 angegebenen Verfahren hergestellt worden waren.

Bei diesen Lösungen ist anstelle des 2.3-Diphosphoglycerats am N-terminalen Valin der einen ß-Kette Pyridoxalphosphat kovalent verankert.

Durch Molekülvergrößerung wurde die Halbwertzeit von 2 h auf 13 h erhöht. Mit Hilfe von Dialdehyden wurden die Hämoglobinmoleküle zu polymeren Hämoglobineinheiten vernetzt. Die getesteten Lösungen unterschieden sich hauptsächlich durch den Anteil an unvernetztem Hämoglobin, wie die Gelchromatogramme in Abb. 1 zeigen. Die Lösung mit der Chargennummer 790 220, Typ A, wies den höchsten Anteil von unvernetztem Hämoglobin auf. Die Lösungen 790 222, Typ B und 790 320, Typ D, lagen in der Mitte und die Lösung 790 228, Typ C, hatte am wenigsten unvernetztes Hämoglobin. Der Gehalt an Gesamt-Hämoglobin schwankte zwischen 64 g/l (Nr. 790 228) und 91 g/l (Nr. 790 220). Der PH-Wert betrug bei allen Lösungen 7.5.

Tabelle 1 zeigt die Zusammensetzung der verschiedenen Hämoglobinpräparationen.

1) Wir danken der Firma Biotest, Frankfurt, für die Bereitstellung der Lösungen.

Hb-Lösung Nr.	790 220	790 222	790 228	790 320
Typ	A	B	C	D
Ges.-Hb (%)	9.1	8.7	6.4	8.0
rel.% Met Hb	17	14	15	10
onkot. Druck (Torr)	13	10	5	7
Glucose (g/l)	21	21	22	23
HCO_3^- (mmol/l)	25	25	25	25
pH	7.5	7.5	7.5	7.5
Na^+ (mmol/l)	145	149	146	150
K^+ (mmol/l)	4.2	3.2	4.2	4.1
Ca^{2+} (mmol/l)	1.5	1.4	1.8	1.8
Mg^{2+} (mmol/l)	1	1	1	1
Cl^- (mmol/l)	117	126	116	131

Tabelle 1: Zusammensetzung der Hämoglobinlösungen

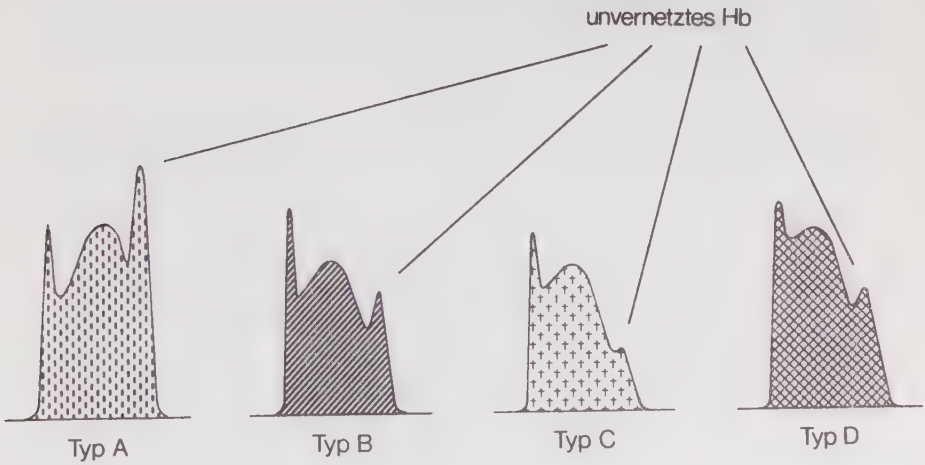


Abbildung 1: Gelchromatogramme der Hämoglobinlösungen vom Typ A - D

2.2. Prinzip der Versuchsanordnung und Gruppeneinteilung

Prinzip der Versuchsanordnung

Mit Ratten wurde eine isovolamische Hämodilution durchgeführt. Als Blutersatz kamen 4 Hämoglobinpräparationen, eine Vollelektrolytlösung und eine Oxypolygelatinelösung zur Anwendung. In 2 Versuchsreihen wurden etwa 40 % des Rattenblutes gegen Hämoglobinlösungen und Kontrollösungen ausgetauscht. In drei weiteren Reihen versuchten wir, 70 %, 85 % und 100 % des Rattenblutes durch die Hämoglobinlösung zu ersetzen. Der Blutaustausch erfolgte in kleinen Schritten nach einem Verdünnungsplan, der sich am Gewicht der Tiere orientierte. Das Blutvolumen der Ratte beträgt ca. 7 % des Körpergewichts (STRAWITZ et al., 1961; CARLSON et al., 1975; DRIESSEN et al., 1979).

Die Versuche wurden mit männlichen Wistar-Ratten (Wistar Wu, Zucht Ivanovas, Kisslegg im Allgäu) durchgeführt. Die Tiere wogen zwischen 300 g und 400 g. Bis zum Versuchsbeginn wurden die Tiere in Käfigen zu dritt gehalten, danach in Einzelkäfigen. Die Ernährung erfolgte mit Trockenfutter (Altromin) und Leitungswasser ad libitum.

Gruppeneinteilung

Erste Versuchsreihe

In der ersten Versuchsreihe wurde bei 113 Tieren etwa 40 % des Blutes gegen die 4 Hämoglobinlösungen A - D und die beiden Kontrollösungen ausgetauscht. 15 bis 21 Tiere erhielten die jeweilige Blutersatzlösung. Die Bestimmung von Hämatokrit und hämodynamischen Parametern erfolgte vor und nach dem Austausch. In einer zweiten Operation nach ein, zwei oder zehn Tagen wurden die Tiere nach nochmaliger Registrierung dieser Parameter nach Organentnahme getötet. Histologisch untersucht wurden die Organe Leber, Milz und Nieren.

Zweite Versuchsreihe

Beim Blutaustausch wurde wie in der ersten Versuchsreihe vorgegangen. Die 27 Tiere erhielten als Blutersatz die Lösung vom Typ B. Die zweite Operation erfolgte in kürzeren Zeitabständen nach ein, vier, sieben, 12, 18, 24, 30, 48 Stunden und nach 6 und 7 Tagen.

Dadurch konnten Ergebnisse für die Zeit gewonnen werden, in der nach den Resultaten der ersten Versuchsreihe für die Tiere die größte Gefährdung bestand.

Dritte Versuchsreihe

In dieser Serie wurde eine extreme Hämodilution durchgeführt. Zur Anwendung als Blutersatzmittel kamen vor allem die Hämoglobinpräparationen A und B, die in der ersten Versuchsreihe die besten Ergebnisse erbracht hatten. Bei 13 Tieren wurden 70 % und bei 9 Tieren 85 % des Blutvolumens ausgetauscht. Bei 2 Ratten erfolgte ein totaler Blutaustausch. Es interessierten hier vor allem die Überlebenszeiten, die hämodynamische Situation und histologische Schäden der Tiere.

2.3. Versuchsablauf und Operationstechnik

Die Narkose erfolgte unter Erhaltung der Spontanatmung intraperitoneal mit Pentobarbital (60 mg Nembutal^{R}/kg Körpergewicht). Nach Bestimmung des Gewichts und Rasur des Operationsgebietes am Hals wurden die Ratten in Rückenlage auf dem Operationsbrett befestigt. Das Operationsgebiet wurde mit Kodan^{R}-Spray desinfiziert.

Mit einem paramedianen Schnitt im Bereich des Vorderrandes des Musculus sternocleidomastoideus wurden Haut und Platysma durchtrennt. Durch stumpfe Präparation entlang der Lamina praetrachealis fasciae cervicalis gelangte man zur Arteria carotis communis dextra. Nach dem distalen Ab-

binden wurde die Arterie mit einem Teflon-Katheter (Angiocath^{R} 22 GA 13 N, Firma Deseret in Sandy, USA) zentralwärts punktiert. Auf den Katheter wurde ein mit Vollelektrolytlösung gefüllter Dreiwegehahn geschraubt. Dadurch erhielt man getrennte Zugänge für Blutaustausch und Registrierung der hämodynamischen Parameter. Vor der Hämodilution wurde über einen Druckmesser mit angebautem Schreiber der Firma Hellige der arterielle Druckverlauf auf Millimeterpapier registriert. Danach wurden 3 ml Blut zur Bestimmung der Ausgangswerte abgenommen. Diese Entnahme wurde durch Infusion des entsprechenden Blutersatzmittels, das auf 37^{o} C erwärmt war, ausgeglichen.

Darauf folgte der Blutaustausch in kleinen Schritten. Je nach dem Körpergewicht der Ratten wurden bis zu 3 ml Blut entnommen und sofort durch eine entsprechende Lösung ersetzt, bis die gewünschte Dilution, gemessen am Hämatokrit, erreicht war. Der Kreislauf wurde dabei engmaschig durch Registrierung des arteriellen Blutdrucks überwacht.

Nach Beendigung des Austausches wurden 3 ml Blut zur Bestimmung der Laborwerte abgenommen. Die Registrierung des Blutdrucks schloß die Austauschphase ab. Eine Stunde später wurden nochmals 1,5 Milliliter Blut entnommen. Die Tiere verblieben während dieser Zeit in Narkose.

Nach erfolgter Druckmessung wurde der Katheter gezogen und die A. carotis distal ligiert. Die Operationswunde versorgten wir anschließend durch Einzelknopfnähte mittels atraumatischem Fadenmaterial.

Bei der zweiten Operation wurde mit dem beschriebenen Vorgehen die Arteria carotis communis sinistra katheterisiert. Der Druckregistrierung folgte die Blutabnahme. Nach Entnahme von Leber, Milz und Nieren wurden die Tiere getötet. Diese zweite Operation erfolgte entweder nach 1, 2 oder 10 Tagen.

1. Operation

	0 min	10 min	20 min	80 min	90 min
Narkose	Katheterisierung der rechten Arteria carotis	Hämodilution		Ziehen des Katheters und Wundversorgung	
		- Blutentnahme 3 ml - Infusion 4 ml	- Blutentnahme 3 ml - Infusion 3 ml	- Blutentnahme 1.5 ml - Infusion 1 ml	

2. Operation

	0 min	10 min
Narkose	Katheterisierung der linken Arteria carotis	Tötung der Tiere nach Organentnahme
		- Blutentnahme

Abbildung 2: Versuchsablauf der ersten und zweiten Operation

2.4. Apparaturen und Bestimmungsmethoden

Die blutige Messung des arteriellen Druckverlaufs erfolgte über einen Statham SP 35 Transducer der Firma Hellige. Mit einem Hellige 4-Kanal-Schreiber wurde der Druck aufgezeichnet. Aus dem Druckverlauf konnte die Pulsfrequenz ermittelt werden. Der mittlere arterielle Druck konnte durch Umschalten des Meßgerätes direkt registriert werden.

Zur Hämatokritbestimmung verwendete man die Micro-Haematokrit-Centrifuge der Firma Hawskley, England.

Die Organe Leber, Milz und Nieren wurden sofort nach der Entnahme in gepuffertem Formalin fixiert. Von dem in üblicher Weise in Paraffin eingebetteten Material wurden Schnitte hergestellt, die zur lichtmikroskopischen Untersuchung nach verschiedenen Verfahren gefärbt wurden. Die Darstellung des Hämoglobins erfolgte mit der Hämoglobinfärbung nach OKAJIMA, der Hämosiderinnachweis mit der Berliner-Blau-Reaktion.

2.5. Statistische Auswertung

Durch den Versuchsaufbau bedingt, wurden am zweiten Operationstermin durchschnittlich 4 Tiere getötet. Berechnet wurden deshalb aus den Einzelwerten n die arithmetischen Mittelwerte $\bar{x}$ mit den Standardabweichungen s.

Eine statistische Auswertung erfolgte aufgrund der kleinen Kollektive bei der zweiten Operation nicht.

Aus diesen Gründen sind die Ergebnisse der drei Versuchsreihen nicht als statistisch gesicherte Aussagen, sondern als Trendbeobachtungen zu betrachten.

3. Ergebnisse

3.1. Erste Versuchsreihe

In diesem Versuch wurden 4 Hämoglobinlösungen an 113 Tieren untersucht. Die Tiere zweier Kontrollgruppen erhielten entweder eine Vollelektrolyt- oder Oxypolygelatinelösung. Vor dem Austausch, direkt danach und eine Stunde später erfolgte die Blutabnahme für die Laborbestimmungen und die Registrierung der hämodynamischen Parameter. In einer zweiten Operation, die entweder nach 1, 2 oder 10 Tagen nach dem Blutaustausch mit normalerweise 4 Tieren erfolgte, wurden nochmals diese Werte bestimmt. Der Versuch endete mit der Tötung der Tiere nach Organentnahme. Histologisch untersucht wurden Niere, Milz und Leber.

3.1.1. Parameter für Hämodilution und Hämodynamik

Abbildung 3 zeigt die Werte für den Hämatokrit. Aufgezeichnet sind die Mittelwerte mit den Standardabweichungen.

Der Ausgangswert bei den 113 Ratten dieser Versuchsreihe betrug durchschnittlich 44.8 ± 2.6 %. Bis zum Ende des Blutaustausches sank dieser Wert bei der Oxypolygelatinelösung und den Hämoglobinlösungen auf 25 ± 2.3 %. Die mit der Vollelektrolytlösung behandelten Tiere wiesen einen Hämatokrit von 29.3 ± 3.6 % auf. Gemessen am Hämatokrit ergab sich damit eine Verdünnung des Blutes auf ungefähr 60 %. Eine Stunde nach Beendigung des Austausches hatte der Wert bei allen Lösungen geringfügig weiter abgenommen. Am Tag darauf erreichten die Tiere den tiefsten Punkt mit 22 ± 3.3 %. Am stärksten gesunken war der Wert bei den mit Vollelektrolyt- und Typ-B-Lösung behandelten Tiere. Bis zum zweiten Tag war dann ein Anstieg auf 24.9 ± 3.7 % zu verzeichnen. Ausnahmen bildeten die Hämoglobinlösungen A und C, bei

denen die Werte nochmals leicht abgefallen waren. Bei den am zehnten Tag getöteten Tieren war der Ausgangswert zu 90 % wieder erreicht. Angaben bei der Lösung C fehlen, da kein Tier aus dieser Gruppe 10 Tage überlebt hatte.

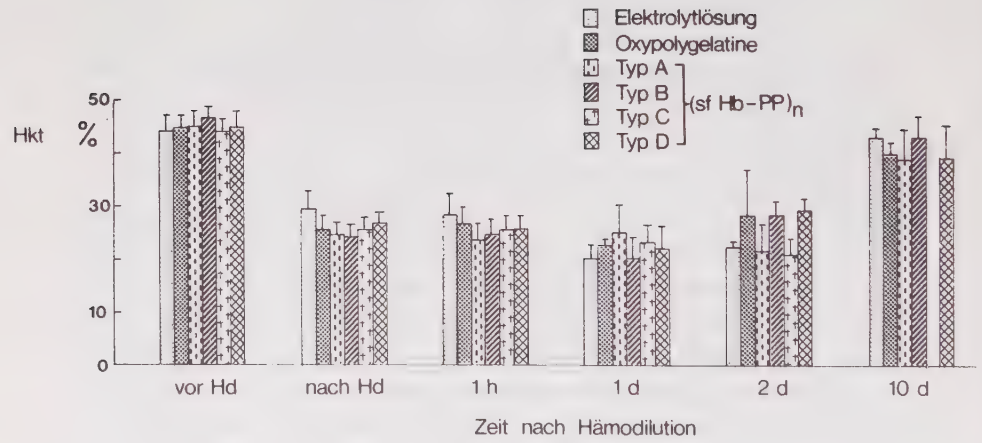


Abbildung 3: Hämatokrit bei Tieren mit 40 %iger Hämodilution
(Mittelwerte mit Standardabweichungen)
(Erste Versuchsreihe)

Zur Erfassung der hämodynamischen Situation wurden Herzfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck bestimmt. Die Messung erfolgte herznah in der Arteria carotis über den für den Blutaustausch eingelegten Katheter.

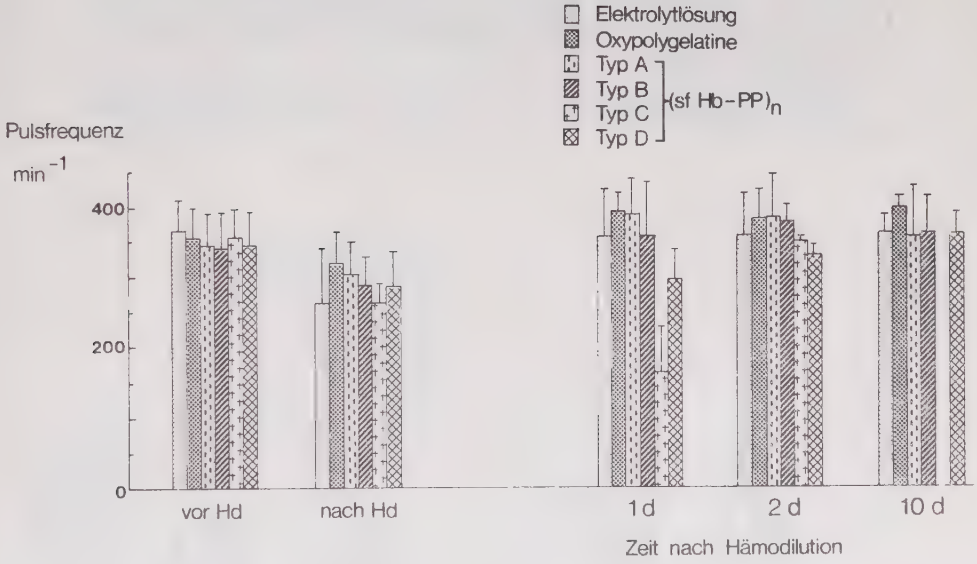


Abbildung 4: Pulsfrequenz bei Tieren mit 40 %iger Hämodilution
(Mittelwerte mit Standardabweichungen)
(Erste Versuchsreihe)

Vor Beginn des isovolämischen Blutaustausches lag die Herzfrequenz bei 350 ± 44/min (Abbildung 4). In allen Gruppen fiel die Frequenz am Ende der Dilution ab. Am stärksten ausgeprägt war dieser Abfall bei den Tieren aus der Vollelektrolyt- und Lösung-C-Gruppe mit durchschnittlichen Werten um 260 ± 45/min. Am darauf folgenden Tag hatten die Tiere mit den Vergleichslösungen und den Hämoglobinpräparationen A und B ihre Ausgangswerte wieder erreicht. Bei der Lösung C ergab sich ein weiterer starker Frequenzabfall auf 162 ± 64/min. In der Gruppe D fand sich der gleiche Puls wie nach der Hämodilution. Am zweiten Tag erreichten alle untersuchten Tiere wieder die Ausgangsfrequenz.

Die Abbildung 5 zeigt das Verhalten des mittleren arteriellen Drucks.

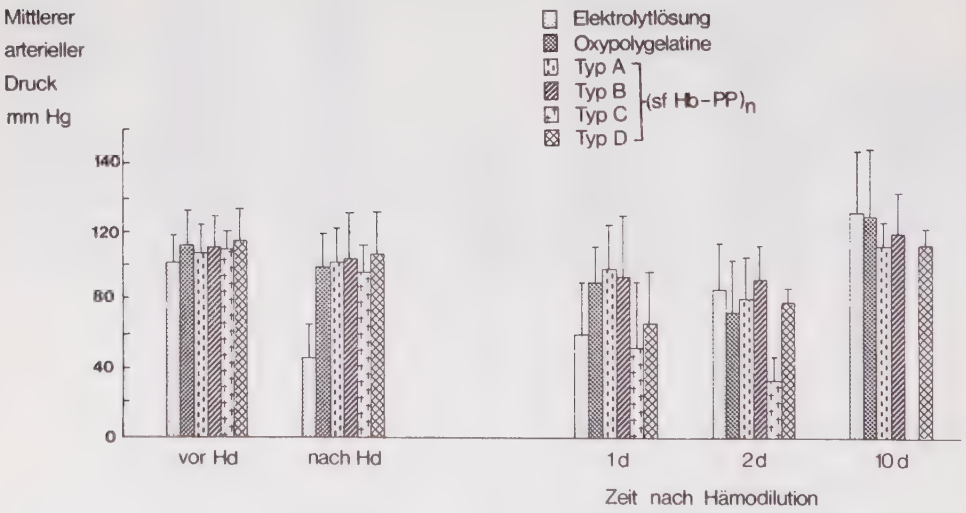


Abbildung 5: Mittlerer arterieller Druck bei Tieren mit 40 %iger Hämodilution
(Mittelwerte und Standardabweichungen)
(Erste Versuchsreihe)

Der Ausgangswert des mittleren arteriellen Blutdrucks lag bei 106 ± 17 mm Hg. Nach dem Blutaustausch wurde bei der Vollelektrolytgruppe ein starker Blutdruckabfall auf 43 ± 19 mm Hg registriert. Der Wert stieg dann im weiteren Verlauf wieder an und lag am zehnten Tag mit 134 ± 37 mm Hg über dem Ausgangsdruck. Ein stabiles Blutdruckverhalten mit nur leichtem zwischenzeitlichem Blutdruckabfall fand sich bei der Oxypolygelatinegruppe und den Tieren mit den Lösungen A und B. Bei der Lösung C wurde ein kontinuierlicher Druckabfall bis 33 ± 14 mm Hg am zweiten Tag beobachtet. Den zehnten Versuchstag hatte kein Tier dieser Gruppe erlebt. Auch bei der Lösung D sank der Druck stärker ab. Der niedrigste Wert wurde nach einer Stunde gemessen und betrug 68 ± 31 mm Hg. Doch bis zum zehnten Tag waren auch hier die Ausgangswerte wieder erreicht.

3.1.2. Mortalität

Abbildung 6 zeigt prozentual, wieviele Tiere der einzelnen Versuchsgruppen den zweiten Operationstermin nicht erlebt haben.

Bei den Tieren, die die beiden Vergleichslösungen erhielten, betrug die Mortalität 37 % bzw. 26 %. Die höchste Mortalitätsrate mit 68 % und 48 % zeigten die mit den Lösungen C und D behandelten Ratten. Die Lösungen A und B erbrachten das beste Ergebnis mit einer Mortalität von 13 %.

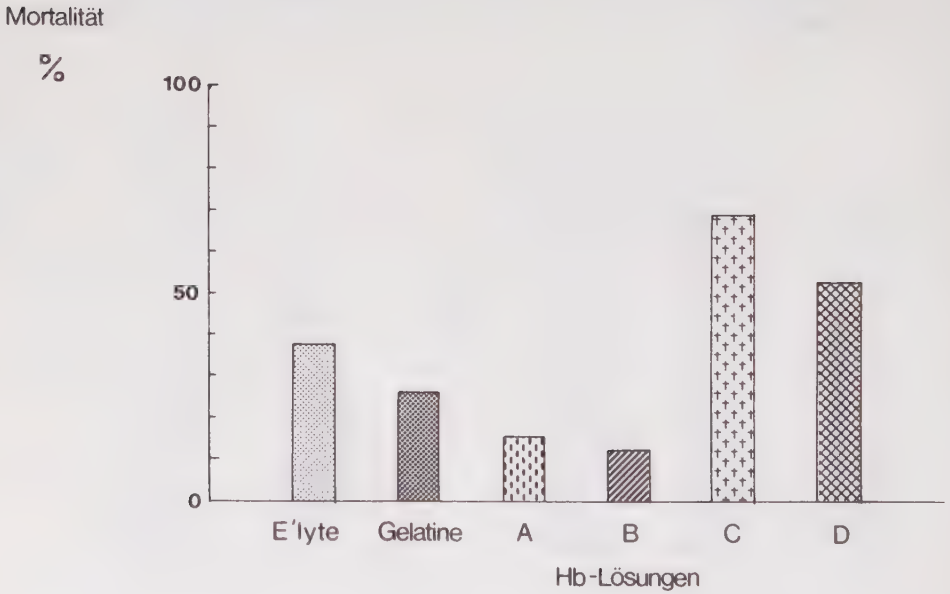


Abbildung 6: Mortalität bei den einzelnen Versuchslösungen bei Tieren mit 40 %iger Hämodilution in Prozent
(Erste Versuchsreihe)

Die zeitliche Verteilung der vorzeitig verstorbenen Tiere geht aus der Abbildung 7 hervor.

Am meisten gefährdet sind die Tiere demnach im Zeitraum vom Ende des Austausches bis 2 Stunden danach.

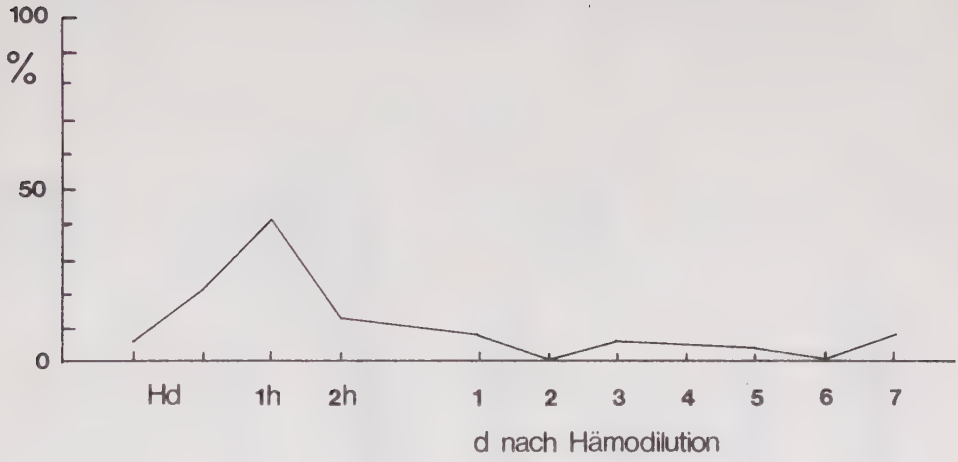


Abbildung 7: Zeitliche Verteilung aller vorzeitig verstorbener Tiere der 40 %igen Hämodilution in Prozent
(Erste Versuchsreihe)

Die Aufführung dieser vorzeitigen Todesfälle ist in der Abbildung 8 nach den einzelnen Versuchsgruppen geordnet.

Bei der Vollelektrolyt- und Oxypolygelatinegruppe befinden sich alle vorzeitigen Todesfälle in der Zeit unmittelbar nach Beendigung des Austausches bis 1 Tag danach mit einer Häufung bei der Vollelektrolytgruppe direkt nach der Hämodilution. 2 Tiere, denen die Lösung A infundiert wurde, starben 1 Stunde nach der Operation. Ein drittes Tier aus dieser Gruppe überstand den Austausch nur 5 Tage. Der Mortalitätsgipfel bei der Gruppe C liegt in den beiden Stunden nach Infusionsende. Im Gegensatz dazu wurde bei der Lösung D die größte Gefährdung in dem Zeitraum 3. bis 7. Tag p. o. beobachtet.

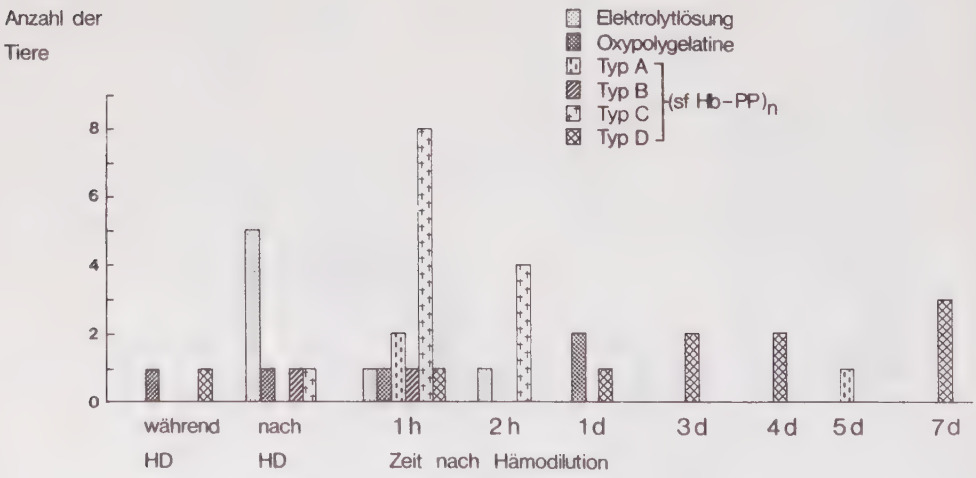


Abbildung 8: Zeitliche Verteilung der vorzeitig verstorbenen Tiere geordnet nach den Versuchslösungen bei der 40 %igen Hämodilution
(Erste Versuchsreihe)

3.1.3. Histologische Ergebnisse

In der ersten Versuchsreihe wurden bei insgesamt 113 Ratten Niere, Leber und Milz histologisch untersucht. Bei 46 Tieren wurden Zellnekrosen in einem oder mehreren dieser Organe gefunden. Abbildung 9 veranschaulicht durch die quergestreiften Flächen die prozentuale Zellnekrosenhäufigkeit bei den einzelnen Lösungen.

Es zeigte sich, daß bei den mit den Lösungen A und B behandelten Tieren in etwa gleich häufig Nekrosen auftraten wie bei den beiden Vergleichslösungen. Der Anteil der Ratten mit Zellnekrosen betrug zwischen 11 % und 15 %. Bei den Lösungen C und D wiesen dagegen 9 von 10 Tieren Nekrosen auf.

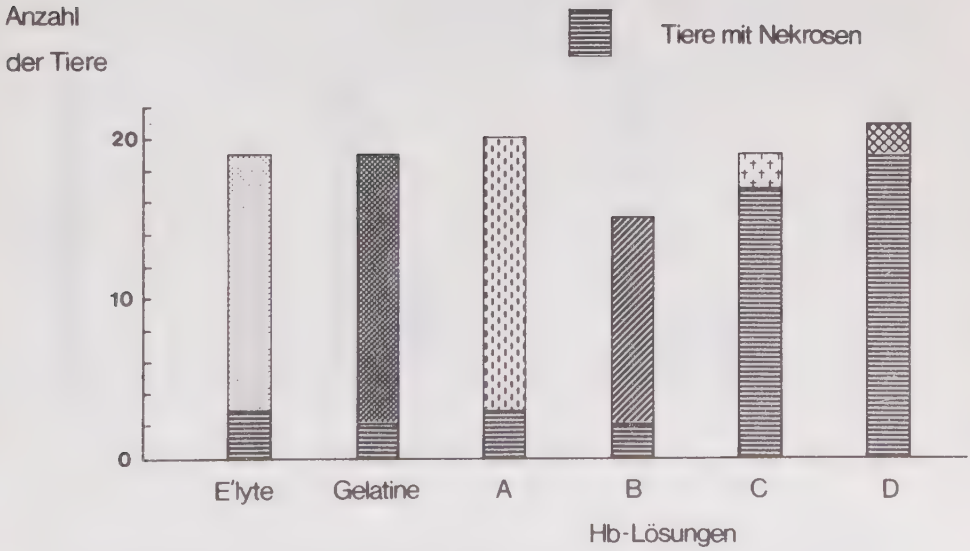


Abbildung 9: Häufigkeit der Zellnekrosen bei den einzelnen Versuchslösungen bei Tieren mit 40 %iger Hämodilution
(Erste Versuchsreihe)

69 Tiere erreichten planmäßig die zweite Operation. Durchschnittlich wurden jeweils 4 Tiere jeder Gruppe nach 1, 2 und 10 Tagen getötet. Von der Lösung C erreichte kein Tier den zehnten Tag. In Abbildung 10 ist der prozentuale Anteil an Zellnekrosen bei den einzelnen Lösungen dargestellt.

Bei den Vergleichslösungen und den Hämoglobinpräparationen A und B traten nur am ersten und zweiten Tag Schäden mit einer durchschnittlichen Häufigkeit von 25 % pro Lösung auf. Die Lösungen C und D verursachten dagegen bei allen untersuchten Tieren Nekrosen.

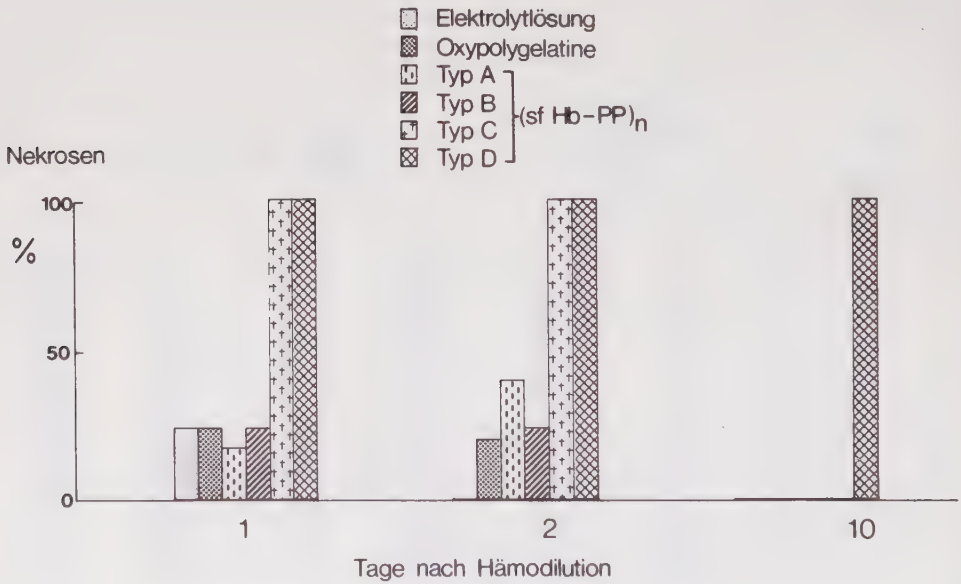


Abbildung 10: Zellnekrosen bei den planmäßig getöteten Tieren der 40 %igen Hämodilution in Prozent (Erste Versuchsreihe)

Eine Gegenüberstellung der Nekrosenhäufigkeit in den Organen Niere, Milz und Leber zeigt die Abbildung 11.

Alle Tiere, die mit den Lösungen C und D behandelt wurden, entwickelten am ersten und zweiten Tag Zellnekrosen in den drei histologisch untersuchten Organen. Nach 10 Tagen wiesen 2 Ratten mit der Lösung D Zellnekrosen in der Niere auf. Die anderen Organe dieser Tiere waren frei von Nekrosen. Bei der Vollelektrolytlösung sah man nur am ersten Tag bei einem Tier Schädigungen der Niere und der Milz. Bei Tieren, die mit der Oxypolygelatinelösung behandelt wurden, wurden am ersten Tag jeweils einmal Einzelzellnekrosen in den Nieren und in der Leber festgestellt. Am zweiten Tag fand man noch bei einem Tier Nekrosen in der Niere. Mit diesen Ergebnissen vergleichbar waren die Hämoglobinlösungen A und B. Am ersten Tag nach der Hämodilution entwickelte sich bei einem Tier mit der Hämoglobinlösung A eine Zellnekrose in der Niere, nach zwei Tagen sah ma je einmal Läsionen in Leber, Milz und Nieren. Die Hämoglobinlösung B erzeugte bei zwei Tieren Zellnekrosen. Am ersten und am zweiten Tag zeigte je ein Tier Schädigungen an der Leber und an den Nieren.

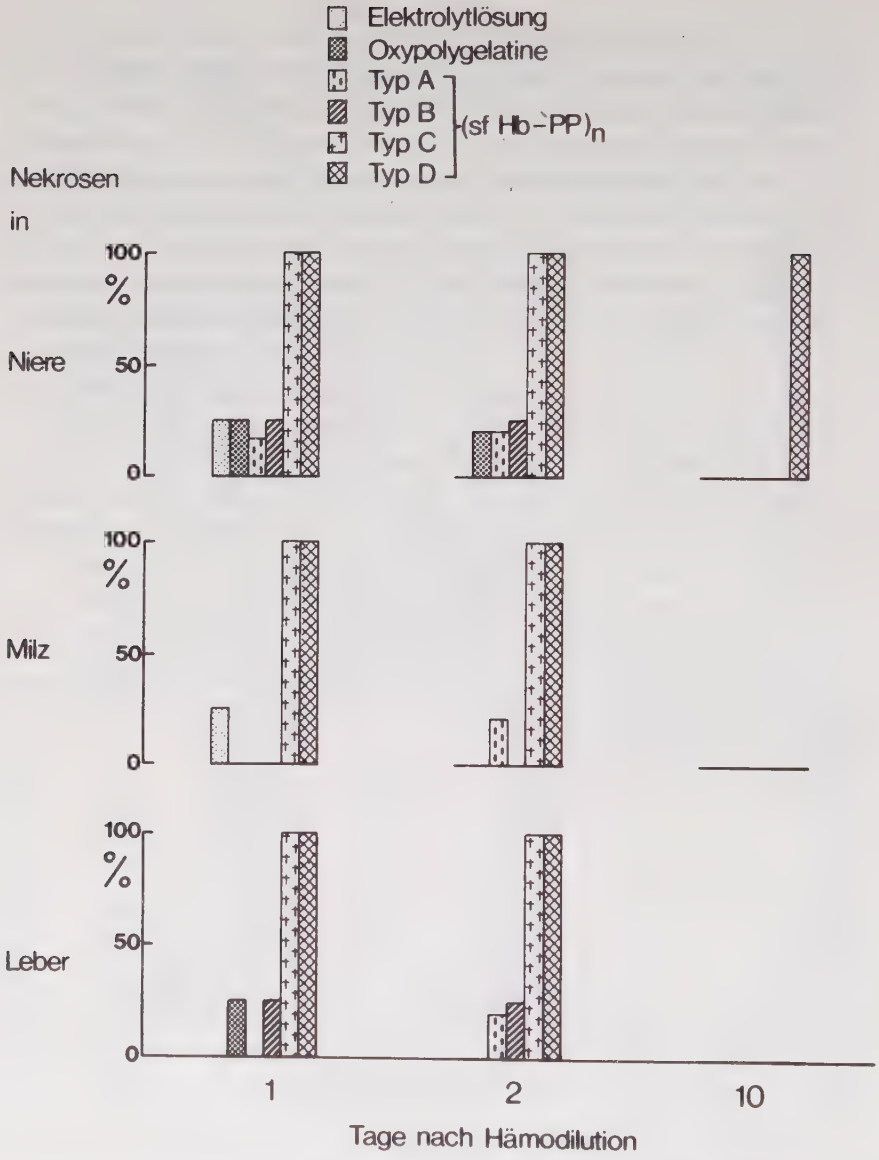


Abbildung 11: Häufigkeit der Zellnekrosen in den Organen Niere, Milz und Leber nach 40 %iger Hämodilution in Prozent
(Erste Versuchsreihe)

3.2. Zweite Versuchsreihe

In dieser Serie wurde bei 27 Tieren ein Blutaustausch auf ebenfalls 60 % durchgeführt. Zur Anwendung kam die Lösung vom Typ B. Die Laborwerte und die Werte für die Hämodynamik wurden vor und nach dem Austausch, sowie eine Stunde später bestimmt. Die zweite Operation mit nochmaliger Bestimmung dieser Parameter und Tötung der Tiere erfolgte nach ein, vier, sieben, 12, 18, 24, 30, 48 Stunden und nach 6 und 7 Tagen.

3.2.1. Hämatokrit und Hämodynamik

Als Maß für die Blutverdünnung wurde wieder der Hämatokrit verwendet. Pulsfrequenz und mittlerer arterieller Druck dienten der Erfassung der hämodynamischen Situation (Abbildung 12). Dargestellt sind die Mittelwerte mit den Standardabweichungen.

Der Hämatokrit (Abbildung 12 oben) beginnt 24 Stunden nach der Operation wieder anzusteigen. 7 Tage später hat er den Ausgangswert erreicht.

Am Ende des Blutaustausches zeigten die Tiere eine deutliche Bradycardie (Abbildung 12 Mitte). Innerhalb der nächsten 7 Stunden stieg die Pulsfrequenz auf den Anfangswert an und blieb im weiteren Verlauf stabil.

Der mittlere arterielle Druck zeigte nach anfänglichem leichtem Abfall bis zur 12. Stunde einen Anstieg um 10 %. Dann folgte ein deutlicher Blutdruckabfall bis zum 2. Tag nach dem Austausch. Nach 7 Tagen lag der Wert wieder im Ausgangsbereich.

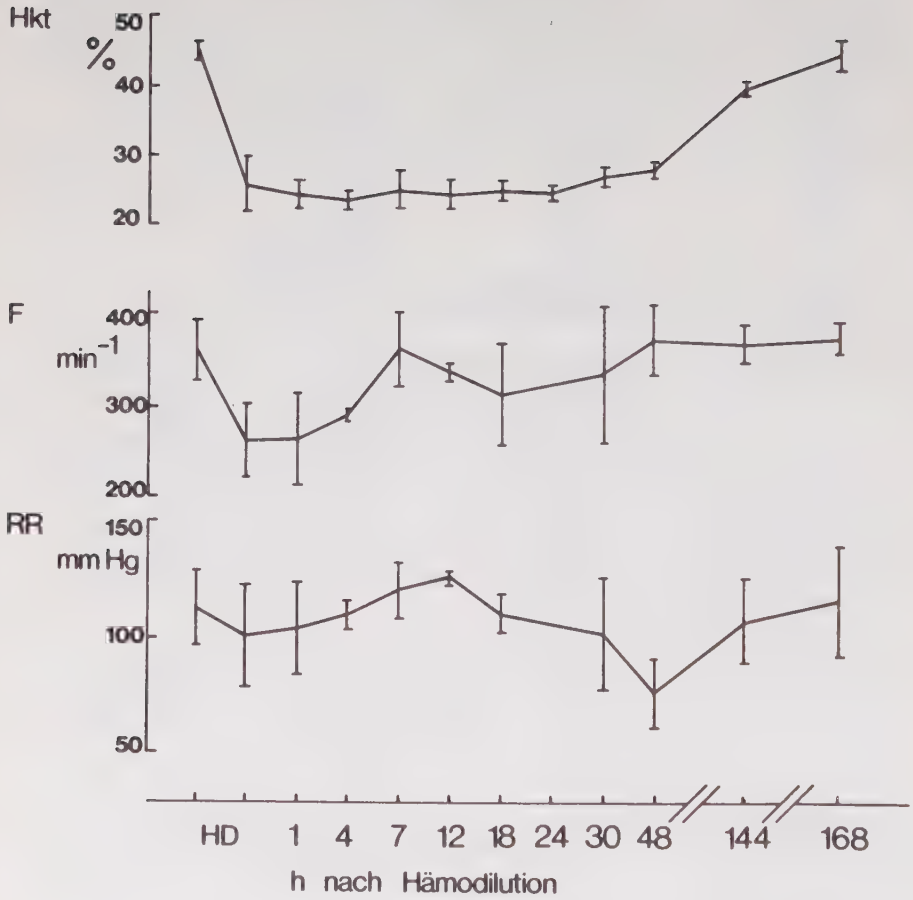


Abbildung 12: Hämatokrit, Pulsfrequenz und mittlerer arterieller Druck der Tiere mit 40 %iger Hämodilution
(Mittelwerte und Standardabweichungen)
(Zweite Versuchsreihe)

3.2.2 Histologische Ergebnisse

Von den 27 Ratten dieser Versuchsreihe verstarben 4 Tiere vor Erreichen des zweiten Operationstermins. Dies entspricht einer Mortalität von 15 %. Bei einem Tier sah man nach 2 Tagen infarktartige Nekrosen in Leber, Milz und Niere. Ein weiteres Tier wies am 6. Tag einen älteren Niereninfarkt auf. Die Infarkthäufigkeit betrug 8 %.

In den ersten 30 Stunden fanden sich keine Infarkte. Allerdings wurden bei 8 Tieren zwischen der 6. und 30. Stunde kleinere und größere Nekrosen der Nierentubuli festgestellt. Diese lagen im Bereich der Mark-Rinden-Grenze.

3.3. Dritte Versuchsreihe

Die dritte Versuchsreihe teilt sich auf in einen 70 %igen Austausch (13 Tiere), 85 %igen Austausch (9 Tiere) und 100 %igen Austausch (2 Tiere). Zur Anwendung kam bei 15 Ratten die Hämoglobinlösung vom Typ A. 4 Tiere erhielten die Hämoglobinlösung B und 5 Tiere die Hämoglobinlösung D.

3.3.1. Hämodilution auf 30 % und 15 %

Bei dem 70 %igen Blutaustausch lagen die postoperativen Hämatokritwerte zwischen 10 % und 18 % (Tabelle 2). In der zweiten Gruppe tauschten wir bis zu Werten zwischen 3.5 % und 8 % aus (Tabelle 3).

Die Abbildung 13 veranschaulicht das Verhalten von Pulsfrequenz und mittlerem arteriellem Blutdruck. Die punktierte Linie zeigt zum Vergleich die Werte der Lösung A beim 60 %igen Blutaustausch. Durchgezogen ist die Linie beim 70 %igen Austausch. Die gestrichelte Linie verbindet die Werte des 86 %igen Austausches. Bei der zuletzt genannten Hämodilution erreichte kein Tier den folgenden Tag.

Die Pulsfrequenz (Abbildung 13) sinkt nach der Hämodilution geringfügig stärker ab als bei dem 60 %igen Austausch. Eine Stunde später ist der Wert bei den extremen Hämodilutionen weiter abgefallen. In der Vergleichsgruppe fehlen Angaben für diesen Zeitpunkt. Die Tiere, die den Tag nach der Operation erlebt hatten, zeigten wieder ein normales Frequenzverhalten. Während der mittlere arterielle Druck (Abbildung 13) beim 60 %igen Blutaustausch in dem untersuchten Zeitraum konstant blieb, wurde bei den extremen Hämodilutionen ein starker Blutdruckabfall um fast 50 % in der Zeit eine Stunde nach Ende des Austausches beobachtet. Einen Tag später wiesen die überlebenden Tiere einen annähernd normalen Blutdruck auf.

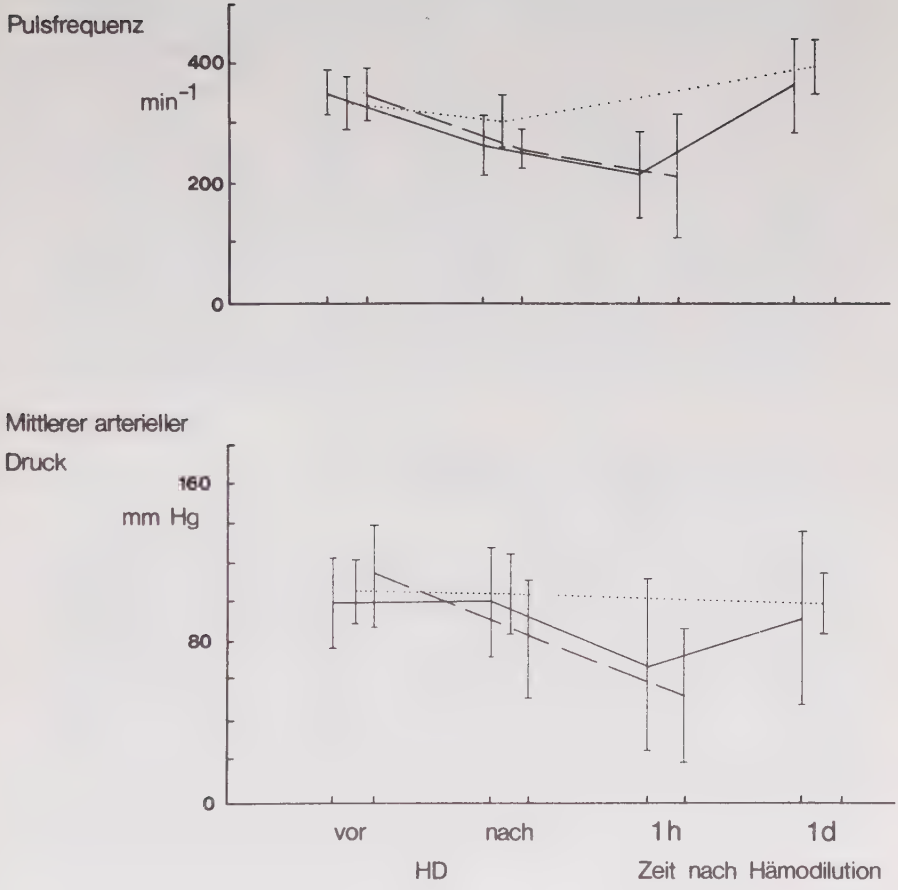


Abbildung 13: Pulsfrequenz und mittlerer arterieller Druck in der dritten Versuchsreihe (Mittelwerte und Standardabweichungen)

Aus Tabelle 2 sind die Überlebenszeiten und die histologischen Ergebnisse bei der 70 %igen Hämodilution zu entnehmen. Drei Tiere erreichten die geplante 2. Operation nach 21 Stunden. Die restlichen 10 Ratten überlebten nach Ende des Austausches durchschnittlich 4 Stunden und 40 Minuten. Histologisch untersucht wurden 9 Tiere. Bei zwei Tieren traten nach 60 bzw. 360 min Hämoglobinurien auf. Ein Tier zeigte nach einem Tag Einzelzellnekrosen in der Leber, die beiden anderen mit Lösung B behandelten Tiere wiesen Tubulusnekrosen bei fraglicher Hämoglobinurie auf.

Die Tiere, denen 85 % ihres Blutvolumens durch Hämoglobinlösungen ersetzt wurde, überlebten durchschnittlich 1 Stunde und 47 Minuten. Die Überlebenszeiten der einzelnen Tiere sind aus Tabelle 3 zu entnehmen. Histologische Veränderungen fanden sich bei den beiden Tieren, die den Versuch am längsten überlebt hatten. Ein Tier hatte Einzelzellnekrosen in der Leber. Beide Ratten wiesen eine Hämoglobinurie auf.

3.3.2. Vollständiger Blutaustausch

Bei zwei Tieren wurde mit der Hämoglobinlösung A ein Blutaustausch bis zum Hämatokrit 0 % versucht. Nach 70 Minuten Blutaustausch in kleinen Schritten war der Wert erreicht. Von diesem Zeitpunkt an überlebten die Tiere 30 bzw. 70 Minuten. Frequenz und Druck fielen auf 40 % des jeweiligen Ausgangswertes bis zum Ende des Austausches ab. Bei der histologischen Untersuchung konnten keine Zell- oder Gewebsschädigungen nachgewiesen werden.

Ratte Nr.	Lösung	Hämatokrit vorher	Hämatokrit nachher	Überlebenszeit (min)	Histologie
1	A	46	12	20	—
2	D	43	14	30	—
3	D	44	15	45	—
4	B	40	13	60	—
5	A	44	18	70	Hb-urie
6	D	42	12	70	—
7	A	52	17	360	Hb-urie
8	A	47	15	720	—
9	A	42	10	720	—
10	D	47	10	720	—
11	A	48	10	nach 1260 min 2. OP	Nekrosen in der Leber
12	B	47	17	nach 1260 min 2. OP	Tubulus-nekrosen
13	B	44	16	nach 1260 min 2. OP	Tubulus-nekrosen

Tabelle 2: Überlebenszeiten und Histologie bei 70 %igem Blutaustausch

Ratte Nr.	Lösung	Hämatokrit vorher	Hämatokrit nachher	Überlebenszeit (min)	Histologie
1	D	46	8	10	—
2	A	48	7	20	—
3	A	48	4.5	50	—
4	A	44	8	60	—
5	A	49	8	60	—
6	B	46	7	135	—
7	A	43	3.5	180	—
8	A	45	5	215	Hb-urie
9	A	44	7	240	Hb-urie Nekrosen in der Leber

Tabelle 3: Überlebenszeiten und Histologie bei 85 %igem Blutaustausch

4. Diskussion der Methode

Die vorliegende Untersuchung hatte zum Ziel, stromafreie polymerisierte und pyridoxalierte Hämoglobinlösungen im isovolämischen Blutaustausch an Ratten zu untersuchen. Für die Operation wurde eine intraperitoneale Barbituratnarkose gewählt. Wegen der zur Verfügung stehenden apparativen Möglichkeit mußte dieses Verfahren einer steuerbaren Halothannarkose vorgezogen werden, welche nach KACZMARCYK et al. (1972) geringere Einflüsse auf Kreislauf und Säure-Basen-Status aufgewiesen hätte.

Als Zugang für den Blutaustausch wurde die Arteria carotis communis gewählt. Dieser Zugang wurde von mehreren Autoren beschrieben (TUREK et al., 1972; PASCAUD et al., 1972; PEPELKO et al., 1975; BORK et al., 1975; DE VENUTO et al., 1977). Das Gefäß weist ein genügend großes Lumen für den beträchtlichen Blutaustausch auf. Die herznahe Lage war außerdem vorteilhaft für die Registrierung der hämodynamischen Parameter Blutdruck und Pulsfrequenz. Obwohl das Gefäß in der Tiefe unter der Halsmuskulatur liegt, war es dennoch in den Faszienlogen schnell und komplikationslos zu erreichen.

Als alternativer Zugang stand die Arteria femoralis zur Diskussion, die durch ihre oberflächliche Lage problemloser zu erreichen gewesen wäre (PASCAUD et al., 1971; ILUVEC, 1974; GUY et al., 1974; ACKERMANN, 1977). In Vorversuchen stellte sich jedoch heraus, daß das Lumen dieses Gefäßes für den Katheter, der für den geplanten großen Austausch notwendig war, nicht ausreichte. Außerdem konnten die Parameter für die Erfassung der hämodynamischen Situation mit einem herznäheren Zugang zuverlässiger bestimmt werden. In herzfernen Arterien ist der systolische Druckgipfel überhöht. Der diastolische Druck nimmt gleichzeitig etwas ab. Dadurch ergibt sich eine Vergrößerung der Blutdruckamplitude (WETTERER, 1975).

Nach Ziehen des Katheters nach erfolgtem Blutaustausch wurde die rechte Arteria carotis communis unterbunden. Die

Tiere tolerierten dieses Vorgehen sehr gut, und es wurden keine zerebralen Ausfälle beobachtet (POECK, 1978). Für die zweite Operation stand zur Abnahme der Blutwerte und Aufzeichnung des Druckverlaufs vor der Tötung der Tiere die linke Arteria carotis zur Verfügung.

Für die Registrierung des intravasalen Blutdruckverlaufs wäre es vorteilhaft gewesen, die Tiere zu heparinisieren, denn nach IDVALL et al. (1977) führen bereits kleinste Thromben zwischen Blutstrom und Druckwandler zu empfindlichen Störungen der Messungen. Da in dieser Versuchsanordnung aber auch Serum für Laborbestimmungen gewonnen werden sollte, mußte von diesem Vorhaben Abstand genommen werden. Durch den Verzicht auf Heparinisierung der Tiere bestand die Möglichkeit, daß sich während längerer Infusionspausen Thromben an der Katheterspitze und im Katheterlumen bildeten. Eine Emboliegefährdung im Versorgungsgebiet des großen Kreislaufs kann aus diesem Grund nicht ausgeschlossen werden.

Zur exakten Druckregistrierung ist es nach IDVALL et al. (1977) wichtig, daß sich keine Luftblasen in dem System zwischen Druckwandler und Blutkreislauf befinden. Vor Anschrauben des Druckwandlers auf den Dreiwegehahn wurden deshalb beide Teile blasenfrei mit Infusionslösung gefüllt. Die Gefahr der Luftblasenbildung bestand weiterhin bei jedem Infusionsschritt durch das Ankoppeln der Spritze an den Dreiwegehahn. Das Aufsetzen der Infusionsspritze erfolgte aus diesem Grund unter leichtem Druck auf die Flüssigkeitssäule in der Spritze und gleichzeitigem langsamem Eingehen in die Öffnung des Dreiwegehahns. Mit diesem Vorgehen konnte eine weitgehend blasenfreie Ankoppelung erreicht werden. Eine Luftembolie kann allerdings trotz dieser Technik nicht ganz ausgeschlossen werden.

Der Blutaustausch erfolgte durch Blutentnahme und sofortigen Ersatz durch die entsprechende Versuchslösung in mehreren Schritten (GUY et al., 1974; MILLER et al., 1976). Bei den einzelnen Schritten wurden 1 - 3 ml Blut durch Infusionslösung ersetzt. Die dabei erzeugten Volumenschwankun-

gen wurden von den Tieren gut vertragen (GUY et al., 1974; eigene Vorversuche). Über das Körpergewicht der Ratten kann auf das Blutvolumen geschlossen werden. Es beträgt rund 7 % des Körpergewichts (STRAWITZ et al., 1961; CARLSON et al., 1975; DRIESSEN et al., 1979). Auf dieser Basis wurde ein Verdünnungsplan erstellt, der allerdings physiologische Volumenänderungen außer Betracht ließ. Der endgültige Verdünnungsgrad wurde deshalb mit Hilfe des Hämatokrits festgelegt.

Trotz schonender Anwendung dieser Methode zeigte sich vor allem bei den höheren Verdünnungsstufen der dritten Versuchsreihe durch die große Anzahl an Austauschschritten eine erhebliche Belastung für die Tiere. Diese Kreislaufbelastung könnte mit einer langsamen kontinuierlichen Blutabnahme und parallel laufenden Infusion der Lösung über zwei Zugänge zum Gefäßsystem sicher reduziert werden. Für ein solches Vorgehen wären Motorspritzen gut geeignet (RABINER et al., 1975; FÖRSTER et al., 1977).

Die Versuchsplanung war darauf abgestellt, einen hohen Verdünnungsgrad des Rattenblutes unter schonenden Versuchsbedingungen zu erreichen. Vergleichbare polymerisierte Hämoglobinlösungen waren zuvor an Göttinger Zwergschweinen im Schock (BAUR et al., 1978; LENZ et al., 1978) und in Belastungsversuchen an Ratten (FÖRSTER et al., 1977; SCHNEIDER et al., 1976) untersucht worden. Mit unserer Versuchsanordnung sollten Volumenüberlastungen und Schocksituationen nach Möglichkeit vermieden werden, um bei eventuell auftretenden morphologischen Schäden (SCHNEIDER et al., 1976) andere Ursachen als die Hämoglobinlösungen ausschließen zu können.

Im Hauptversuch wurde das Blut der Tiere um 40 Prozent verdünnt. Diese Verdünnungsstufe hatte den Vorteil, daß die Hämoglobinlösungen mit nicht sauerstofftransportierenden Volumenersatzmitteln verglichen werden konnten. Bei den stärkeren Hämodilutionen der dritten Versuchsreihe war dieser Vergleich nicht mehr möglich, da Tiere mit den Vergleichslösungen einen solchen Austausch nicht überlebt

hätten, wie Vorversuche gezeigt hatten. Bei der zweiten Operation wurden die Tiere durch Organentnahme getötet. Wir erhielten somit genügend Material zur histologischen Untersuchung. Der Nachteil war, daß durch dieses Vorgehen für die zweite Operation jeweils nur kleine Kollektive zur Verfügung standen, obwohl insgesamt über 100 Tiere operiert wurden.

Die zweite Versuchsreihe mit der gleichen Verdünnungsstufe wurde mit der Hämoglobinlösung vom Typ B durchgeführt. Diese Lösung zeigte im Hauptversuch bei Betrachtung aller gemessener Parameter die besten Ergebnisse. Die zweite Operation erfolgte in mehrstündigen Abständen nach dem Austausch. Diese Operation endete mit dem Tod der Versuchstiere durch Organentnahme für die histologische Untersuchung. Es standen deshalb wieder nur kleine Tierkollektive für die Beurteilung zur Verfügung.

Die höheren Verdünnungsstufen der dritten Serie sollten vor allem den sauerstofftransportierenden Effekt dieser Hämoglobinlösungen dokumentieren. Morphologische Ergebnisse konnten nur bei den Tieren erwartet werden, die den Austausch länger überlebt hatten. Die Überlebenszeit der meisten Tiere dieser Gruppe war zu kurz, als daß sich morphologische Veränderungen hätten manifestieren können (GEDIGK et al., 1977).

In allen drei Versuchsreihen wurde zur Beurteilung der hämodynamischen Situation der arterielle Druckverlauf aufgezeichnet. Daraus konnten Pulsfrequenz und mittlerer arterieller Blutdruck ermittelt werden. Für die Beurteilung einer Schocksituation wäre zusätzlich die Bestimmung von Herzzeitvolumen und peripherem Widerstand wünschenswert gewesen (HERD, 1970; UNSELD, 1972).

5. Diskussion der Ergebnisse

Hämodilution

Der Grad der Hämodilution wurde nach dem Hämatokrit bestimmt. Die Ausgangswerte stimmten mit den Angaben in der Literatur überein (KICZAK et al., 1976; SCHALM et al., 1975; WOLFE et al., 1976). Bei allen angewendeten Lösungen wurde nach demselben Verdünnungsplan ausgetauscht. Dieser orientierte sich an dem Gewicht der Tiere. Davon wurde auf das Blutvolumen geschlossen, welches 7 % des Körpergewichts beträgt (HAGEMANN, 1960; STRAWITZ et al., 1961; CARLSON et al., 1975).

Bei den mit der Vollelektrolytlösung behandelten Tiere zeigte sich dabei ein geringerer Hämatokritabfall als bei den Tieren der übrigen Gruppen. Dies ist bedingt durch den raschen Abstrom der Vollelektrolytlösungen aus dem Gefäßsystem, da sie keine Kolloide enthalten. Nach CAREY et al. (1970) haben unmittelbar nach der Infusion nur 30 % der Flüssigkeit einen Volumeneffekt. Dies erklärt auch den massiven Abfall des mittleren arteriellen Drucks nach Gabe der Vollelektrolytlösung. KAPLAN et al. beobachteten 1975 ebenfalls höhere Hämatokritwerte nach Gabe von Vollelektrolytlösungen als nach Gabe von Hämoglobinlösungen.

In allen Gruppen nimmt der Hämatokrit in den ersten 24 Stunden weiter ab. Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich im Einstrom von interstitieller Flüssigkeit. Nach 10 Tagen sind die Ausgangswerte wieder erreicht. Dieses Ergebnis stimmt mit den Angaben von GEYER (1975) überein, der die gleiche Regenerierungspotenz der Ratten bei Anwendung von Fluorcarbonemulsionen festgestellt hat.

Kreislaufwirkung und Mortalität

Für die Beurteilung der morphologischen Ergebnisse ist es wichtig zu wissen, ob die Tiere durch Volumenschwankungen in eine Schocksituation geraten sind. Die Ursache eines hämorrhagischen Schocks ist der akute oder subakute Verlust einer größeren Blutmenge, die z. B. beim Menschen mindestens 25 - 30 % des zirkulierenden Blutvolumens betragen muß, ehe der arterielle Mitteldruck abzusinken beginnt (GAUER et al., 1970; HENRY et al., 1956; SCHUSTER, 1977). Eine leichte Blutung führt infolge Sympathikusstimulation zur Steigerung der Herzfrequenz und der Kontraktionskraft des Herzens, so daß die Gesamtdurchblutung nicht absinkt (HERD, 1970). Eine schwere Blutung bewirkt durch den verminderten venösen Rückstrom einen Abfall von Herzzeitvolumen und Blutdruck (GUYTON et al., 1958). Die Minderdurchblutung der Peripherie führt zu einem Sauerstoffmangel und zum Umschlagen des aeroben Stoffwechsels in die anaerobe Phase mit nachfolgender Lactatazidose (DARBY et al., 1964). Bei den vorliegenden Versuchen untersuchte KAPPL (1982) den Säure-Basen-Status und fand bei allen Tieren postoperativ eine metabolische Azidose.

Die hämodynamischen Parameter verhielten sich dagegen unterschiedlich. Die Ausgangswerte für Blutdruck und Pulsfrequenz lagen geringfügig unter den in der Literatur angegebenen Werten (CARLSON et al., 1975; DRIESSEN et al., 1979). Die Ursache dafür liegt wahrscheinlich in der Barbituratnarkose, die eine leichte Atem- und Kreislaufdepression bewirkt (KACZMARCYK et al., 1975). Die angeführten Vergleichswerte dagegen stammen von wachen Ratten und von Tieren mit leichter Halothannarkose.

Bei der Betrachtung der Pulsfrequenz in der ersten Versuchsreihe fällt eine mäßige Bradycardie unmittelbar nach Austauschende auf. Diese Bradycardie ist bei den Vollelektrolyttieren und den Tieren mit der Lösung C am stärksten ausgeprägt. Die Verlaufskontrolle in der zweiten Ver-

suchsreihe, bei der unter denselben Bedingungen mit der Lösung B in kürzeren Zeitabständen Werte gewonnen wurden, bestätigt diese Beobachtung. Nach 24 Stunden finden sich bei den ersten 4 Gruppen wieder die Ausgangswerte. Die Lösung C zeigt dagegen eine extreme Bradycardie, die auch bei den Tieren der Gruppe D, allerdings in geringerem Ausmaß gefunden wird. MILLER (1951) und SAVITZKY et al. (1978) in Humanversuchen und MOSS et al. (1976) und MESSMER et al. (1977/78) in Tierversuchen berichten ebenfalls von einer Bradycardie nach Infusion von Hämoglobinlösungen. AMBERSON et al. (1949) und BAUR et al. (1978) führten die in ihren Untersuchungen aufgetretene Tachycardie auf eine Katecholaminausschüttung zurück. In unserer Versuchsanordnung lag außer kurzfristig zwischen den Austauschschritten kein Volumenmangel vor, der eine Sympathikusstimulation hätte bewirken können. Die Ursache für die kardiale Depression könnte in der herznahen Applikation der Lösungen liegen. Unmittelbar distal des Herzens wurden bei den Austauschschritten jeweils bis zu 3 ml Infusionsflüssigkeit in den großen Kreislauf eingebracht.

Der mittlere arterielle Druck blieb bei den Hämoglobinlösungen und bei der Oxypolygelatinelösung bei der Registrierung am Ende des Austausches nahezu auf der Höhe des Ausgangswertes. Bei der Vollelektrolytlösung sank der Wert auf die Hälfte des Ausgangsdrucks (KAPLAN et al., 1975). Es entstand ein Volumenmangelschock. Der Druck erholte sich bis zum zweiten Tag. Diese Schocksituation fand auch ihren Ausdruck in der Mortalität. Fünf der insgesamt sieben vorzeitig verstorbenen Tiere der Vollelektrolytgruppe kamen bis zum Ende des Blutaustausches ad exitum, während in den anderen Gruppen jeweils nur ein bis zwei Tiere in diesem Zeitraum verstarben. Die Lösungen A und B zeigten ein ähnliches Druckverhalten wie die Oxypolygelatinelösung. Bei diesen Präparationen kam es zu einem leichten Druckabfall bis zum zweiten Tag. Zehn Tage nach der Operation lagen die Werte geringfügig über den Ausgangswerten.

Dieselbe Stabilität zeigte sich für diese Lösungen bei dem Frequenzverlauf. Ein Druckanstieg, wie ihn AMBERSON et al. (1949), MILLER et al. (1951) und SAVITZKY et al. (1978) beim Menschen feststellten, wurde bei keiner Lösung beobachtet. Der in dieser Untersuchung festgestellte leichte Blutdruckabfall bei den Lösungen A und B wurde bereits von anderen Autoren bei unvernetzten und vernetzten Hämoglobinlösungen beobachtet (SUNDER-PLASSMANN et al., 1972/75; RABINER et al., 1975; BAUR et al., 1978). Bei den Tieren mit der Hämoglobinlösung C sank der mittlere arterielle Druck kontinuierlich ab. Am zweiten Tag betrug er nur noch ein Drittel des Ausgangswertes. Diese Tiere gerieten in den zwei Tagen, die dem Austausch folgten, in einen Volumenmangelschock, der durch die starke Bradycardie am ersten postoperativen Tag weiter verstärkt wurde. Die Mortalitätsverteilung zeigte keine Korrelation dazu. Die meisten Tiere kamen in der ersten und zweiten Stunde nach dem Austausch ad exitum. Der schlechte Effekt dieser Lösung als Volumenersatzmittel dürfte in erster Linie auf den niedrigen onkotischen Druck zurückzuführen sein.

In dieselbe hämodynamisch ungünstige Situation gerieten die Tiere mit der Lösung D. Allerdings erholten sich diese Ratten ab dem ersten Tag und zeigten über die weitere Versuchsdauer ein konstantes Frequenzverhalten. Neben der schlechten Volumenwirkung weist diese Lösung auch eine hohe Mortalitätsrate auf. Entgegen den Erwartungen fielen aber die meisten vorzeitigen Todesfälle in den Zeitraum, in dem sich Blutdruck und Frequenz wieder stabilisiert hatten.

Die Hämoglobinlösungen C und D wiesen einen onkotischen Druck von 5 bzw 7 Torr auf. Bei den beiden anderen Lösungen lag er bei 10 bzw. 13 Torr.

Entscheidend für den Stoffaustausch zwischen Intravasalraum und Interstitium ist der kolloidosmotische Druck, d.h. der osmotische Druck der Eiweiße. Er beträgt beim Menschen ca. 25 Torr (BARTELS, 1975). Der kolloidosmotische Druck der interstitiellen Flüssigkeit beträgt etwa

4 Torr (WETTERER, 1975). Es besteht also ein Gefälle von etwa 21 mm Hg vom Kapillarinnenraum zum Interstitialraum. Diesem lumenwärts gerichteten Druck steht der arterielle Druck der Kapillare entgegen. Der effektive Filtrationsdruck in der Endstrombahn ergibt sich somit aus der Differenz dieser beiden Drücke. Damit resultiert für die Hämoglobinlösungen C und D mit ihren sehr niedrigen onkotischen Drücken ein hoher Filtrationsdruck in den arteriellen Schenkeln der Kapillaren. Der Flüssigkeitsabstrom in das Interstitium ist größer als unter physiologischen Bedingungen. Im venösen Schenkel der Kapillare bewirkt der nun überwiegende kolloidosmotische Druck im Gefäß die Resorption der im arteriellen Schenkel filtrierten Flüssigkeit. Ein niedriger onkotischer Druck führt zu einem verminderten Rückstrom in die Gefäße. Bei den Hämoglobinpräparationen C und D ist diesen Überlegungen zufolge mit einem Volumenmangel bei den ausgetauschten Tieren zu rechnen.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß die Hämoglobinlösungen A und B ähnliche Wirkung als Blutersatzmittel besitzen wie die Oxypolygelatinelösung (SIMMENDINGER et al., 1972). Die Lösungen C und D sind dagegen als Volumenersatz längerfristig ungeeignet.

Histologie

Zur histologischen Untersuchung wurden Leber, Milz und Nieren entnommen. Diese Organe sind ausreichend mit α-Rezeptoren ausgestattet und reagieren auf eine sympathikoadrenerge Reizung wie sie bei der Verminderung des Herzzeitvolumens eintritt. Durch die Drosselung der Durchblutung in diesen Bereichen wird die Blutversorgung der lebenswichtigen Zentren Herz und Gehirn weiterhin gewährleistet (GEDIDK, 1977). Morphologisch erfaßbare Schockfolgen manifestieren sich folglich zuerst an diesen Organen.

Bei der Betrachtung der Häufigkeit von Zellnekrosen nach Infusion der Vollelektrolytlösung, der Oxypolygelatinelösung und den Hämoglobinlösungen zeigen die Vollelektrolytlösung, die Oxypolygelatinelösung und die Hämoglobinlösungen A und B nahezu die gleichen Ergebnisse. Der Anteil an Tieren mit Zellnekrosen in einem oder mehreren der untersuchten Organe liegt bei etwa 13 Prozent. Durch tierexperimentelle Untersuchungen (GRIEM et al., 1966) und die lange klinische Anwendung der Vollelektrolytlösung und der Oxypolygelatinelösung ist bekannt, daß sie keine Läsionen erzeugen. Die Tatsache, daß bei den Hämoglobinlösungen A und B gleich häufig wie bei den Vergleichslösungen Nekrosen beobachtet wurden, legt den Schluß nahe, daß diese Läsionen unabhängig von der jeweils verwendeten Lösung auftreten. Dieses Ergebnis stimmt mit den Untersuchungsergebnissen anderer Autoren überein, die ebenfalls mit polymerisierten Hämoglobinlösungen nach BONHARD im Rattenversuch gearbeitet haben (SCHNEIDER et al., 1976; SCHUBERT et al., 1976; FÖRSTER et al., 1977).

Das zeitliche Auftreten der Nekrosen unterstreicht diese Annahme. Alle Nekrosen wurden in den ersten beiden Tagen nach Dilution gefunden. Zehn Tage später waren die Tiere frei von Organschädigungen. Präparatespezifische morphologische Veränderungen hätte man eher nach einer längeren Einwirkungszeit erwartet. Für die Pathogenese der Nekrosen kommen darüberhinaus zwei weitere Ursachen in Betracht.

Die festgestellten Nekrosen könnten Folgen eines Schocks sein. Im Gefolge der Ischämie der terminalen Strombahn treten Partialnekrosen und herdförmige infarktartige Nekrosen auf. Die Partialnekrosen stellen beim Menschen einen reversiblen Schaden dar, während herdförmige infarktartige Nekrosen irreversible Gewebsschädigungen bedeuten (ROTTER, 1975). Bei den Nekrosen nach Therapie mit Vollelektrolytlösung, Oxypolygelatinelösung, Hämoglobinlösung A und Hämoglobinlösung B handelte es sich überwiegend um Tubulusnekrosen in der Niere und Einzelzellnekrosen in der Leber, also um Partialnekrosen. Bei einigen wenigen mit Oxypoly-

gelatinelösung und Hämoglobinlösung A behandelten Tieren fanden sich Nekrosen von infarktartigem Ausmaß.

KAPPL (Literaturverzeichnis) fand bei allen Tieren dieser Versuchsreihe eine metabolische Azidose. Diese Beobachtung würde die obigen Überlegungen bekräftigen.

Die hämodynamischen Ergebnisse lassen dagegen bei der Gelatinelösung und den Hämoglobinlösungen A und B keine Schockgefährdung erkennen. Bei den mit Vollelektrolytlösung und Hämoglobinlösung C und D therapierten Tieren muß nach den hämodynamischen Befunden mit einem Schock gerechnet werden, welcher die Nekrosen erklären könnte.

Als dritte Möglichkeit für die Organschäden kommt die Versuchstechnik in Betracht. Durch die Stagnation des Blutes zwischen Aortenbogen und Ligatur der Arteria carotis kann es in diesem Bereich zu Gerinnungsthromben kommen (GEDIGK, 1977). Dasselbe gilt für das Lumen des Katheters. Eine Heparinisierung des Ganztieres hätte diese Gefahr vermeiden können. Aus den bereits genannten Gründen mußte aber darauf verzichtet werden. Die Entstehung von Luftblasen im Austauschsystem kann ebenfalls nicht ganz ausgeschlossen werden. Luftblasen und Gerinnungsthromben können als arterielle Emboli zu den beobachteten Läsionen in den untersuchten Organen führen. Diese Erklärung scheint für die Nekrosen von infarktartigem Ausmaß am wahrscheinlichsten.

Aus der Organverteilung der Nekrosen geht zum einen hervor, daß die Niere als das gefährdetste Organ die meisten Schäden aufweist. Zum anderen zeigt sich die Unverträglichkeit der Lösungen C und D, die in allen Organen, die untersucht wurden, zu Schäden geführt haben. Ein Zusammenhang mit dem Vernetzungsgrad läßt sich dabei nicht feststellen. Die Hämoglobinlösungen A und B erbrachten vergleichbare histologische Ergebnisse, obwohl die Hämoglobinlösung A einen höheren Anteil an unvernetztem Hämoglobin enthielt als die Hämoglobinlösung B. Ähnliche Präparationen in Bezug auf den Gehalt an vernetztem und unvernetztem Hämoglobin waren die Hämoglobinlösungen B und D. Zellnekrosen

wurden in allen Organen der mit der Hämoglobinlösung D behandelten Tiere gefunden. Dagegen ließen sich bei den Tieren mit der Hämoglobinlösung B nur vereinzelt Läsionen nachweisen.

Das histologisch am besten untersuchte Organ ist die Niere. Bereits 1925 berichteten BAKER und DODDS von 2 Patienten, die nach Transfusion von unverträglichem Blut an einer Niereninsuffizienz starben. In beiden Fällen fanden sich Hämoglobinzylinder in den Nierentubuli, die nach Meinung der Autoren durch Verschluß der Tubuli zum Nierenversagen geführt hatten. Ähnliche Läsionen fanden die gleichen Untersucher in Kaninchennieren nach Gabe von filtriertem und zentrifugiertem Hämoglobin. Als Präzipitat wurde saures Hämatin identifiziert. LALICH kam 1955 nach Gabe von Met-Hämoglobin zu demselben Ergebnis. MENEFEE et al. (1964) vermuteten, daß das Hämoglobin selbst toxisch auf den distalen Tubulus wirkt und diesen verlegt. Dadurch komme es zu einer Drucksteigerung im proximalen Tubulus mit Drucknekrosen. Im Gegensatz dazu formulierten RABINER et al. 1970 eine andere These der Nierenschädigung nach Gabe von Hämoglobinlösungen. Demnach verursachen die Stromabestandteile eine Hyperkoagulabilität. Dies führt zu intravasaler Gerinnung, arterieller Thrombosenbildung und schließlich zu renaler Ischämie. Hunde, denen weitgehend stromafreie Hämoglobinlösungen infundiert wurden, wiesen keine morphologischen Nierenschäden auf (PESKIN et al., 1969; RABINER et al., 1970). Nur gelegentlich wurden Hämoglobinzylinder im distalen Tubulus gefunden, die aber wegen ihrer geringen Anzahl zu keinen funktionellen Schäden führten. BIRNDORF und LOPAS (1970) konnten bei Affenversuchen diese Ergebnisse bestätigen. RELIHAN et al. (1972) wandten stromafreies Hämoglobin bei Hunden nach renaler Ischämie an. Morphologische Schäden wurden nicht gefunden. FRIEDMAN et al. führten 1977 an Ratten einen 75 %igen und 95 %igen Blutaustausch durch. Als Blutersatz fand eine 7 %ige kristallinisierte Hämoglobinlösung Verwendung. Gelegentlich traten 24 Stun-

den nach dem Austausch im distalen Tubulus und in den Sammelrohren Hämoglobinzylinder auf, die aber keine Schädigung an der Struktur erzeugten. SCHNEIDER und FÖRSTER (1977) verglichen in Rattenversuchen einfaches stromafreies Hämoglobin mit polymerisiertem Hämoglobin. Das einfache Hämoglobin führte zur Ausbildung einer hämoglobinurischen Nephrose (Chromoproteinniere), wie sie auch nach Verabreichung von stromahaltigen Hämolysaten beobachtet worden war (BURCK et al., 1975; STAEMMLER, 1957). Polymerisiertes Hämoglobin erzeugte dagegen keine Tubulusnekrosen und nur eine geringe Hämoglobinurie. In der vorliegenden Untersuchung fanden sich auch bei polymerisiertem Hämoglobin Tubulusnekrosen in der Niere. Diese Läsionen sind ab der sechsten postoperativen Stunde nachweisbar. Bereits ab der dritten Stunde nach Operationsende besteht bei diesen Tieren eine merkbare Hämoglobinurie, die über den ganzen ersten Tag anhält. Beim histologischen Befund handelt es sich um Veränderungen wie sie bei der hämoglobinurischen Nephrose beschrieben sind (SCHNEIDER et al., 1976). Derartige Tubulusnekrosen werden beim Menschen typischerweise nach 3 bis 4 Tagen regeneriert (PEIFFER, 1975). In unserer Versuchsreihe waren Hämoglobinurie und Tubulusnekrosen nach 48 Stunden ebenfalls verschwunden. Die großen infarktartigen Nekrosen der Niere sind dagegen, wie bereits erwähnt, am ehesten im Zusammenhang mit der Austauschtechnik zu sehen.

Die histologischen Befunde der Leber sind bei Anwendung von Hämoglobinlösungen deshalb besonders aussagekräftig, weil dieses Organ sehr empfindlich auf Störungen der Durchblutung und Sauerstoffversorgung reagiert (BASSI et al., 1960; OUDEA, 1963; TRUMP et al., 1965).

FRIEDMAN et al. (1978) sahen bei Ersatz von 75 % des Blutvolumens durch Albumin- oder Ringerlösung eine Stunde nach dem Austausch Zeichen der zentrolobulären Hypoxie, während Ratten, die mit Hämoglobinlösung behandelt wurden, erst nach einem Tag Nekrosen entwickelten. Aus dieser Tatsache wurde gefolgert, daß die Hämoglobinlösung

während der ersten Stunden genügend Sauerstoff transportiert und an das Gewebe abgibt. Das späte Auftreten der Lebernekrosen wurde erklärt durch eine Reduktion des Blutvolumens, welche sechs Stunden nach der Operation 42 % betrug. Die Ursache der Lebernekrosen lag also in einer Ischämie, die durch Hypovolämie erzeugt worden war.

Die Lösungen C und D der vorliegenden Untersuchung hatten niedrige onkotische Drucke und waren dadurch ineffektive Plasmaersatzmittel wie die hämodynamischen Werte zeigten. Sehr wahrscheinlich handelt es sich demnach bei den Läsionen dieser Tiere ebenfalls um ischämische Leberzellnekrosen. Die gleichen Überlegungen können auf die Milznekrosen angewendet werden, die bei allen mit Hämoglobinlösung C und D therapierten Tieren auftraten.

Die extremen Dilutionen der dritten Versuchsreihe dienten vor allem dem Zweck, die Sauerstofftransportfähigkeit der Hämoglobinlösungen zu bestätigen (SCHNAPPER, Dissertation in Vorbereitung). Durch die Überlebenszeiten konnte diese Tatsache bestätigt werden, da Tiere mit den Vergleichslösungen den Austausch nicht überlebt hatten. Morphologische Schäden konnten sich bei den insgesamt kurzen Überlebenszeiten nicht manifestieren. Die wenigen Tiere allerdings, die den Austausch längere Zeit überlebt hatten, zeigten alle Nekrosen, die auf die starke Belastung während der vielen Dilutionsschritte zurückzuführen sind. Alle Tiere gerieten eine Stunde nach Ende des Austausches in einen hypovolämischen Schock. Die überlebenden Tiere der Dilution auf 30 % des Blutvolumens zeigten sich einen Tag später erholt von diesem Schock und wiesen fast normale hämodynamische Werte auf.

6. Zusammenfassung

Mit 150 Wistar-Ratten wurde eine isovolämische Hämodilution durchgeführt. Als Blutersatz kamen vier stromafreie, pyridoxalierte, polymerisierte Hämoglobinlösungen zur Anwendung. Als Vergleichslösungen dienten eine Vollelektrolyt- und eine Oxypolygelatinelösung. Die Hämoglobinlösungen waren nach dem von BONHARD 1976 angegebenen Verfahren hergestellt und unterschieden sich vor allem im onkotischen Druck und dem Anteil an freiem und vernetztem Hämoglobin.

Im Hauptversuch wurden 40 % des Rattenblutes ausgetauscht. Auf dieser Verdünnungsstufe war es möglich, die vier Hämoglobinlösungen mit der Vollelektrolytlösung und der Oxypolygelatinelösung zu vergleichen. Mit den beiden Hämoglobinlösungen, die in der ersten Versuchsreihe die besten Ergebnisse gebracht hatten, wurden in einer weiteren Versuchsreihe Blutverdünnungen auf 30 % und 15 % durchgeführt. Bei zwei Tieren wurde das gesamte Blut durch Hämoglobinlösung ersetzt. Die Kreislaufverhältnisse waren bei den Tieren, die die Hämoglobinlösungen mit dem hohen onkotischen Druck erhielten, stabil. Für die Tiere der anderen Gruppe muß für die Zeit unmittelbar nach dem Austausch ein Schockzustand angenommen werden. Da der onkotische Druck bei den in dieser Gruppe verwendeten Hämoglobinlösungen sehr niedrig war, gerieten die Tiere in einen Volumenmangelschock. Dies kommt auch in der hohen Sterberate in dieser Gruppe zum Ausdruck.

Bei allen Lösungen wurden Einzelzellnekrosen gefunden. Zwei Hämoglobinpräparationen wiesen dabei Zellnekrosen in gleicher Häufigkeit auf wie die Vergleichslösungen. Mit großer Wahrscheinlichkeit sind diese Schäden auf die Austauschtechnik zurückzuführen. Bei den Tieren, denen die Hämoglobinlösungen mit den niedrigen onkotischen Druck infundiert wurden, fanden sich in allen untersuchten Organen Einzelzellnekrosen. Zusammen mit den hämodynamischen Ergebnissen betrachtet, handelt es sich hierbei um

das morphologische Äquivalent des aufgetretenen Schocks. Auswirkungen auf die histologischen Ergebnisse durch die unterschiedlichen Anteile an freiem und vernetztem Hämoglobin der einzelnen Lösungen konnten nicht festgestellt werden.

Tabelle 4: Hämatokrit (Mittelwerte und Standardabweichungen) der ersten Versuchsreihe

Blutersatzmittel	vor Hd	nach Hd	1 h	1 d	2 d	10 d
Vollelektrolyte	44.1 ± 3.0	29.3 ± 3.6	28.4 ± 4.1	20.1 ± 2.3	22.0 ± 1.2	43.1 ± 1.4
	n = 19	n = 19	n = 18	n = 4	n = 4	n = 4
Oxypolygelatine	44.8 ± 2.1	26.1 ± 2.6	26.4 ± 3.1	22.4 ± 1.2	28.1 ± 8.7	39.8 ± 2.1
	n = 19	n = 18	n = 17	n = 4	n = 4	n = 4
Hb A	44.9 ± 3.1	24.2 ± 2.5	23.2 ± 3.4	25.1 ± 4.9	21.1 ± 5.1	38.7 ± 5.1
	n = 20	n = 20	n = 18	n = 6	n = 5	n = 5
Hb B	46.5 ± 1.9	23.9 ± 1.8	23.8 ± 2.1	20.0 ± 3.9	28.4 ± 2.5	42.1 ± 4.1
	n = 15	n = 15	n = 14	n = 4	n = 4	n = 5
Hb C	43.7 ± 2.4	25.2 ± 1.9	24.5 ± 2.4	23.0 ± 3.1	20.5 ± 2.9	—
	n = 19	n = 19	n = 11	n = 3	n = 2	
Hb D	44.8 ± 3.1	26.2 ± 2.8	25.0 ± 2.3	21.4 ± 4.4	29.1 ± 1.9	38.7 ± 5.8
	n = 21	n = 20	n = 19	n = 4	n = 2	n = 2

Tabelle 5: Pulsfrequenz (Mittelwerte und Standardabweichungen) der ersten Versuchsreihe

Blutersatzmittel	vor Hd	nach Hd	1 d	2 d	10 d
Vollelektrolyte	362 ± 42	261 ± 51	354 ± 68	357 ± 61	361 ± 24
	n = 19	n = 19	n = 4	n = 4	n = 4
Oxypolygelatine	352 ± 41	318 ± 42	392 ± 24	379 ± 41	391 ± 16
	n = 19	n = 18	n = 4	n = 4	n = 4
Hb A	342 ± 46	301 ± 46	387 ± 49	381 ± 58	354 ± 69
	n = 10	n = 20	n = 6	n = 5	n = 5
Hb B	337 ± 49	278 ± 41	354 ± 77	378 ± 21	360 ± 51
	n = 15	n = 15	n = 4	n = 4	n = 5
Hb C	354 ± 41	259 ± 28	162 ± 64	347 ± 5	—
	n = 19	n = 19	n = 3	n = 2	
Hb D	341 ± 46	287 ± 50	291 ± 41	324 ± 16	361 ± 31
	n = 21	n = 20	n = 4	n = 2	n = 2

Tabelle 6: Mittlerer arterieller Druck (Mittelwerte und Standardabweichungen) der ersten Versuchsreihe

Blutersatzmittel	vor Hd	nach Hd	1 d	2 d	10 d
Vollelektrolyte	101 ± 17	43 ± 19	60 ± 31	85 ± 26	134 ± 37
	n = 19	n = 19	n = 4	n = 4	n = 4
Oxypolygelatine	109 ± 22	96 ± 20	88 ± 21	74 ± 29	129 ± 41
	n = 19	n = 19	n = 4	n = 4	n = 4
Hb A	104 ± 16	102 ± 20	98 ± 17	78 ± 24	111 ± 15
	n = 20	n = 20	n = 6	n = 5	n = 5
Hb B	107 ± 18	104 ± 26	93 ± 35	91 ± 19	119 ± 24
	n = 15	n = 15	n = 4	n = 4	n = 5
Hb C	105 ± 11	92 ± 15	51 ± 38	33 ± 14	—
	n = 19	n = 19	n = 3	n = 2	
Hb D	112 ± 18	109 ± 24	68 ± 31	78 ± 7	112 ± 8
	n = 21	n = 20	n = 4	n = 2	n = 2

Tabelle 7: Zeitliche Verteilung der vorzeitigen Todesfälle und Gesamtmortalität bei den einzelnen Lösungsgruppen in Prozent in der ersten Versuchsreihe

	Elektro-lyte	Oxypoly-gelatine	Hb A	Hb B	Hb C	Hb D	Gesamt (%)
Anzahl der Tiere	19	19	20	15	19	21	
Exitus							
während OP		1				1	2
nach OP	5	1		1	1		8
1 h	1	1	2	1	8	1	14
2 h	1				4		5
1 d		2				1	3
3 d						2	2
4 d						2	2
5 d			1				1
7						3	3
Gesamt	7	5	3	2	13	10	
(%)	0.37	0.26	0.15	0.13	0.68	0.48	

Tabelle 8: Zellnekrosen bei allen mit den Austauschlösungen behandelten Tieren in Prozent in der ersten Versuchsreihe

	n	Nekrosen	%
Vollelektrolyte	19	3	0.15
Oxypolygelatine	19	2	0.11
Hb A	20	3	0.15
Hb B	15	2	0.13
Hb C	19	17	0.89
Hb D	21	19	0.90

Tabelle 9: Häufigkeit der Zellnekrosen in den Organen Leber, Milz und Nieren in Prozent in der ersten Versuchsreihe

	1 d			2 d			10 d		
	Leber	n Milz (%)	Niere	Leber	n Milz (%)	Niere	Leber	n Milz (%)	Niere
Vollelektro-lyte		4			4			4	
	0	1	1	0	0	0	0	0	0
	0.00	0.25	0.25	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
Oxypoly-gelatine		4			5			5	
	0	0	1	0	0	1	0	0	0
	0.00	0.00	0.25	0.00	0.00	0.20	0.00	0.00	0.00
Hb A		6			5			5	
	0	0	1	1	1	0	0	0	0
	0.00	0.00	0.17	0.20	0.20	0.50	0.00	0.00	0.00
Hb B		4			4			4	
	1	0	1	1	0	1	0	0	0
	0.25	0.00	0.25	0.25	0.00	0.25	0.00	0.00	0.00
Hb C		3			2				
	3	3	3	2	2	2		—	
	1.00	1.50	1.00	1.00	1.00	1.00			
Hb D		4			4			2	
	4	4	4	4	4	4	0	0	2
	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	1.00	0.00	0.00	1.00

Tabelle 10: Mittelwerte mit Standardabweichungen für Hkt, Frequenz und mittleren arteriellen Blutdruck der zweiten Versuchsreihe

	Hkt	Frequenz	RR_m
vor HD	44.9 ± 1.9 n = 27	365 ± 34 n = 27	112 ± 16 n = 27
nach HD	25 ± 4.6 n = 27	266 ± 41 n = 27	100 ± 22 n = 27
1 h	23.7 ± 24 n = 11	269 ± 50 n = 3	102 ± 20 n = 3
4 h	22.9 ± 1.6 n = 2	298 ± 2 n = 2	110 ± 6 n = 2
7 h	24.7 ± 3.1 n = 7	365 ± 42 n = 4	120 ± 12 n = 4
12 h	23.9 ± 2.1 n = 2	342 ± 8 n = 2	125 ± 2 n = 2
18 h	24.6 ± 1.4 n = 3	310 ± 57 n = 2	110 ± 8 n = 2
24 h	24.5 ± 0.7 n = 2	—	—
30 h	25.0 ± 1.4 n = 2	340 ± 75 n = 2	101 ± 25 n = 2
48 h	27.6 ± 1.2 n = 2	372 ± 38 n = 3	76 ± 15 n = 3
144 h	39.2 ± 0.9 n = 2	368 ± 22 n = 2	105 ± 18 n = 2
164 h	43.7 ± 2.5 n = 3	372 ± 14 n = 3	114 ± 24 n = 3

Tabelle 11: Mittlerer arterieller Druck bei der extremen Hämodilution (70 %iger und 86 %iger Austausch) mit Mittelwerten und Standardabweichungen

	vor HD	nach HD	1 h	1 d
70 % Austausch	99 ± 24	100 ± 29	65 ± 45	89 ± 44
	n = 13	n = 13	n = 4	n = 3
86 % Austausch	115 ± 27	83 ± 33	53 ± 35	—
	n = 9	n = 9	n = 3	

Tabelle 12: Pulsfrequenz bei der extremen Hämodilution (70 %iger und 86 %iger Austausch) mit Mittelwerten und Standardabweichungen

	vor HD	nach HD	1 h	1 d
70 % Austausch	356 ± 35	273 ± 52	211 ± 76	360 ± 79
	n = 13	n = 13	n = 4	n = 3
86 % Austausch	352 ± 45	257 ± 36	205 ± 111	—
	n = 9	n = 9	n = 4	

8. Literaturverzeichnis

1. ACKERMANN, U.: Changes in Interstitial Pressure during Akute Interstitial Volume Depletion in Normally Hydrated Rats.
Pflügers Arch. 369, 3, 245-50 (1977)

2. AMBERSON, W.R.; JENNINGS, J.J. and RHODE, C.M.: Clinical experience with hemoglobin-saline solutions.
J. Appl. Physiol. 1, 469-89 (1949)

3. BAKER, S.L. and DODDS, E.C.: Obstruction of renal tubules during excretion of hemoglobin.
Br. J. Exp. Pathol. 6, 247-60, (1925)

4. BARRAT, J.O.W. and YORKE, W.: The production of general symptoms in haemoglobinaemia.
Brit. M. J. 1, 235-38, (1914)

5. BARTELS, H.: Blut. In: KEIDEL, W.D.: Physiologie, 31-33 Thieme, Stuttgart 1975

6. BASS, M. and BERNELLI-ZAZZERA, A.: Ultrastructural cytoplasmatic changes of liver cells after reversible and irreversible ischaemia.
Exp. Mol. Pathol. 3, 332 (1964)

7. BAUR, K.-F.; JUNGER, H.; LENZ, G.; SCHORER, R.: Polymerisiertes Hämoglobin. Die Wirkung einer 6 % Lösung auf Kreislauf und Säure-Basen-Haushalt im Tierexperiment.
Vortrag vom 14. 10. 1978 beim Deutschen Anästhesistenkongreß in Würzburg

8. BAYLISS, L.E.; KERRIDGE, P.M.T. and RUSSELL, D.S.: Excretion of Protein by Mammalian Kidney.
J. Physiol. 77, 386, (1933)

9. BENESCH, R.E.; BENESCH, R. and YU, C.I.: The effect of pyridoxal phosphat on the oxygenation of hemoglobin.
Fed. Proc. 28, 604, (1969)

10. BIRNDORF, N.I.; LOPAS, H.: Effects of red cell stroma free hemoglobin solution on renal function in monkeys.
J. Appl. Physiol. 29, No. 5, 573-78 (1970)

11. BONHARD, K.: Sauerstoff transportierende Therapeutika aus abgelaufenem Konservenblut.
In: Forschungsergebnisse der Transfusionsmedizin und Immunhaematologie, Bd. 3, 547-58, Medicus Verlag, Berlin (1976)

12. BORK, R.; VAUPEL, P. und THEWS, G.: Atemgas-pH-Nomogramme für das Rattenblut bei 37° C.
Anaesthesist 24, 84-90, (1975)

13. BRANDT, J.L.; FRANK, N.R.; LICHTMANN, H.C.: The effects of haemoglobin solutions on renal functions in man.
Blood 6, 1152-8, (1951)

14. BURCK, H.C.; EICHNER, G. und SEDLACEK, T.: Das akute Nierenversagen nach Hämoglobininfusion mit und ohne Erythrozytenstromata am Kaninchen.
Res. exp. Med. 166, 79-94 (1975)

15. CAREY, J.S.: Cardiovascular response to acute hemodilution.
J. Thoracic and Cardiovascular Surgery 62, Nr. 1, 103-16 (1971)

16. CARLSON, R.W.; SCHAEFFER, R.C.; WHIGHAM, H.; MICHAELS, S.; RUSSELL, F.E. and WEIL, M.H.:
Rattlesnake venous shock in the rat: development of a method.
Amer. J. Physiol. 229, No. 6, 1668-74, (1975)

17. DARBY, T.D. and WATT, D.T.: Acidosis and blood epinephrine levels in hemorrhagic shock.
Amer. J. Physiol. 206, 1281-84, (1964)

18. DE VENUTO, F.; MOORES, W.Y.; ZEGNA, A.I. and ZUCK, T.F.:
Total and partial Blood Exchange in the Rat with Hemoglobin Prepared by Crystalliziation.
Transfusion 17, No. 6, 555-62, (1977)

19. DRIESSEN, G.K.; HEIDTMANN, H. and SCHMID-SCHÖNBEIN, H.: Effect of Hemodilution and Hemocentration on Red Cell Flow Velocity in the Capillaries of the Rat Mesentery. Pflügers Arch. 380, 1-6, (1979)

20. FÖRSTER, H.; HOOS, J.; SCHNEIDER, M. und HAUCK, H.: Zur Verwendung von stromafreien Hämoglobinlösungen als Blutersatz. Infusionstherapie 4, 122-6, (1977)

21. FRIEDMAN, H.I.; DE VENUTO, F.; ZUCK, T.F. and others: Histologie and ultrastructural effects of stromafree Hemoglobin solutions in rat liver, kidney, and brain. Surg. Forum 3, 28, (1977)

22. GAUER, O.H.; HENRY, J.P. and BEHN, C.: The regulation of extracellular fluid volume. Ann. Rev. Physiol. 32, 547-95, (1970)

23. GEDIGK, P. und TOTOVIC, V.: Zell- und Gewebsschäden. In: EDER, M. und GEDIGK, P.: Lehrbuch der Allgemeinen Pathologie und der Pathologischen Anatomie, 30, 1-68, Springer, Berlin 1977

24. GEYER, R.P.: Potential uses of artificial blood substitutes. Fed. Proc. 34, 1525, (1975)

25. GILLIGAN, D.R.; ALTSCHULE, M.D. and KATERSKY, E.M.: Studies of haemoglobinaemia and haemoglobinuria in man by intravenous injection of haemoglobin solutions. J. clin. Invest. 20, 177-82, (1941)

26. GRIEM, W. und CZOK, G.: Tierexperimentelle Untersuchungen über morphologische Veränderungen durch Plasmaexpander. In: LANG, K.; FREY, R.; HALMAGYI, M.: Infusionstherapie, 205-13, Springer, Berlin 1966

27. GUY, J.T.; BROMBERG, P.A.; METZ, E.N.; RINGLE, R. and BALCERAK, S.T.: Oxygen delivery following transfusion of stored blood. I. Normal rats.
J. Appl. Physiol. 37, No. 1, 60-3, (1974)

28. GUYTON, A.C.; LINDSEY, A.W.; KAUFMANN, B.N. and ABERNATHY, J.B.: Effect of blood transfusion and hemorrhage on cardiac output and on the venous return curve.
Amer. J. Physiol. 194, 263-67, (1958)

29. HAMILTON, P.B.; FARR, L.E.; HILLER, A. and VAN SLYKE, D.D.: Preparation of Haemoglobin Solutions for Intravenous Infusion.
J. Exp. Med. 86, 455-63, (1947)

30. HENRY, J.P.; GAUER, O.H. and SIEKER, H.O.: The effect of moderate changes in blood volume on left and right atrial pressures.
Circ. Res. 4, 91-94, (1956)

31. HERD, J.A.: Overall regulation of the circulation.
Ann. Rev. Physiol. 32, 289-312, (1970)

32. IDVALL, J.; ARONSEN, K.F.; LINDSTRÖM, K. and ULMSTEN, U.: Evaluation of Catheter-Manometer Systems for Adequate Intravascular Blood Pressure Measurements in Small Animals.
Res. Exp. Med. 171, 101-10, (1977)

33. ILUVEC, D.: About The Normal Values of The Acid-Base And Oxygen Indices In Small Laboratory Animals-Rats And Rabbits.
Folia Med. (Plovdiv) 16, (5-6), 231-40, (1974)

34. JACOBI, H.D.; KARITZKY, D.; MITTERMEYER, C.; SESEKE, G.; WITT, J.; KÜNZER, W.: Intravasale Hämolyse und Blutgerinnung. Tierexperimentelle Untersuchungen über Folgen einer intravenösen Hämolysatapplikation.
Blut 22, 244-54, (1971)

35. JAENICKE, J.R.: The renal lesion associated with hemoglobinuria.
J. Exp. Med. 123, 523-35, (1966)

36. KACZMARCYK, G. and REINHARDT, H.-W.: Arterial Blood Gas Tensions And Acid-Base Status Of Wistar Rats During Thiopental And Halothane Anesthesia.
Laboratory Animal Science 25, No. 2, 184-90, (1975)

37. KAPPL, A.: Dissertation in Vorbereitung.
Universität Tübingen

38. KAPLAN, H.P. and MURTHY, V.S.: Hemoglobin solution: a potential plasma volume expander.
Fed. Proc. 34, No. 6, 1461-5, (1975)

39. KICZAK, J.; WOJCICKI, J. and ZAJACZKOWSKI, T.: Normal values of blood morphotic elements, haematocrit and bone marrow cell pattern in adult wistar rats.
Acta physiol. Pol., 27,2, 183-9, (1976)

40. LALICH, J.J.: The influence of injections of homologous hemoglobin on the kidneys of normal and dehydrated animals.
J. Exp. Med. 86, 153-7, (1947)

41. LALICH, J.J.: The role of oxyhemoglobin and its derivatives in the pathogenesis of experimental hemoglobinuric nephrosis.
Am. J. Pathol. 31, 183, (1955)

42. LENZ, G.; JUNGER, H.; BAUR, K.F.; SCHNEIDER, M.; HAUCK, H. und SCHORER, R.: Tierexperimentelle Untersuchungen über die Auswirkungen von polymerisiertem Hämoglobin auf die Nierenfunktion (funktionelle und morphologische Untersuchungen).
Vortrag auf dem Anästhesistenkongreß am 14. 10. 1978 in Würzburg.
Zentralinstitut für Anästhesiologie der Universität Tübingen (1978)

43. MENEFEE, M.G.; MUELLER, C.B.; TRACY, B. and others: Experimental studies in acute renal failure -II, fine structure changes in tubules associated with renal failure produced by globin.
J. Exp. Med. 120, 1139, (1964)

44. MESSMER, K.; JESCH, F.; PETERS, W. and SCHOENBERG, M.: Oxygen Affinity of Stroma Free Hemoglobin and Its Effect on Tissue Oxygenation.
Bibl. Anat. 15, 375-9, (1977)

45. MESSMER, K.; JESCH, F.; SCHAFF, J.; SCHOENBERG, M.; PIELSTICKER, K. and BONHARD, K.: Oxygen Supply by Stroma-Free Hemoglobin.
Blood Substitutes and Plasma Expanders 175-90, (1978)

46. MILLER, J.H. and Mc DONALD, R.K.: The effect of hemoglobin on renal function in the human.
J. clin. Invest. 30, 1033-40, (1951)

47. MILLER, M.E.; RÖTH, M.; STOHLMANN, F.Jr.; VALERI, C.R.; LOWRIE, G.; HOWARD, D. and Mc GILVARAY, N.: The Effects of Acute Bleeding on Acid-Base Balance, Erythropoietin (Ep) Production and in Vivo P 50 in the Rat.
Brit. J. Haemat. 33, 379-85, (1976)

48. MOSS, G.S.; De WOSKIN, R.; ROSEN, A.L.; LEVINE, H. and PALAN, C.K.: Transport of oxygen and carbon dioxide by hemoglobin-saline solution in the red cell-free primate.
Surgery, Gynecology Obstetrics 142, 357-62, (1976)

49. OUDEA, R.R.: Anoxic changes of liver cells; electron microscopy after injection of colloidal mercury.
Lab. Invest. 12, 386, (1963)

50. PASCAUD, M.; GAUDEBOUT, C. et POCIDALO, J.J.: Gaz du sang et équilibre acido-basique artériel du rat normal non anesthésié.
J. Physiol. 38, No. 4, 581-87, (1975)

51. PENNEL, R.B. and SMITH, W.E.: Preparation of stabilized solution of hemoglobin.
Blood 4, 380-94, (1949)

52. PEPELKO, W.E. and DIXON, G.A.: Arterial blood gases in conscious rats exposed to hypoxia, hypercapnia, or both.
J. Appl. Physiol. 38, No. 4, 581-87, (1975)

53. PESKIN, G.W., O'BRIEN, K. and RABINER, S.F.: Stroma-free hemoglobin solution: The "ideal" blood substitute?
Surgery 66, No. 1, 185-93, (1969)

54. POECK, K.: Akute Zirkulationsstörungen im ZNS. In: POECK, K.: Neurologie. 122-148, Springer, Berlin 1978

55. RABINER, S.F.: Hemoglobin solution as a plasma expander.
Fed. Proc. 34, No. 6, 1454-57, (1975)

56. RABINER, S.F.; HELBERT, J.R.; LOPAS, H. and FRIEDMAN, L.H.: Evaluation of stroma-free hemoglobin solution for use as a plasma expander.
J. Exp. Med. 126, 1127-42, (1967)

57. RABINER, S.R.; O'BRIEN, K.; PESKIN, G.W. and others: Further studies with stroma-free hemoglobin solution.
Ann. Surg. 171, 615-22, (1970)

58. RELIHAN, H.; OLSEN, R.E. and LITWIN, M.S.: Clearance rate and effect on renal function of stroma-free hemoglobin following renal ischemia.
Ann. Surg. 176, 700-11, (1972)

59. ROTTER, W.: Schock und Schockorgane. In: ROTTER, W.: Lehrbuch der Pathologie II, 238-47, Schattauer, Stuttgart 1975

60. SAVITZKY, J.Ph.; DOCZI, J.; BLACK, J. and ARNOLD, J.D.: A clinical safety trial of stroma-free hemoglobin.
Clin. Pharmacol. Ther. 23, No. 1, 73-80, (1978)

61. SCHALM, O.W.; JANI, N.C.; CARROLL, E.J.: The Rat. In: Veterinary Hematology, Lea & Febinger, Philadelphia 1975

62. SCHNAPPER, U.: Dissertation in Vorbereitung Universität Tübingen

63. SCHNEIDER, M.; HAUK, H.; FÖRSTER, H. (a. G.) und HÜBNER, K.: Tierexperimentelle morphologische Untersuchungen über die Auswirkungen stromafreier Lösungen einfachen und polymerisierten Hämoglobins auf Leber und Niere. Verh. Dtsch. Ges. Path. 60, 194-99, (1976)

64. SCHUBERT, G.E., HAUPT, A.S.; KNEISSLER, U.: Morphologische und funktionelle Untersuchungen zum Hämoglobinabbau in ischämisch geschädigten Tubulusepithelien der Nieren. Verh. Dtsch. Ges. Path. 60, 199-203, (1976)

65. SCHUSTER, H.-P.: Notfall durch Versagen der Zirkulation-Kreislaufschock und Kreislaufstillstand. In: SCHUSTER, H.-P.: Notfallmedizin, 49-87, Enke, Stuttgart 1977

66. SIMMENDINGER, H.J.; HERRMANN, R.; LÖBELENZ, J. und RÜCKER, U.: Tierexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung einer stromafreien Haemoglobinlösung im haemorrhagischen Schock. In: LAWIN, P.; MORR-STRATHMANN, U.: Deutsche Gesellschaft für Anästhesie und Wiederbelebung, Jahrestagung v. 23.-26. 11. 1972 in Hamburg. Kongreßbericht. Springer, Berlin 1974

67. STAEMMLER, M.: Die Nephroblastose mit Farbstoffausscheidung. In: KAUFMANN und STAEMMLER: Lehrbuch der speziellen Pathologischen Anatomie. Band II, Teil 1, 542-51, De Gruyter, Berlin 1957

68. STRAWITZ, J.G.; HIFT, H.; TEMPLE, R.L.; EHRHARDT, A. and ROZANSKY, N.: Irreversible hemorrhagic shock in rats: method and critical bleeding volume.
Am. J. Physiol. 200, 257-60, (1961)

69. TUREK, Z.; RINGNALDA, B.E.M.; HOOFD, L.J.C.; FRANS, A. and KREUTZER, F.: Cardiac Output, Arterial and Mixed-Venous O_2 Saturation, and Blood O_2 Dissociation Curve in Growing Rats Adapted to a Simulated Altitude of 3500 m.
Pflügers Arch. 335, 10-18, (1972)

70. TRUMP, B.F.; GOLDBLATT, P.J. and STOWELL, P.E.: Studies of necrosis of mouse liver in vitro, ultrastructural alternations in the mitochondria of hepatic parenchymal cells.
Lab. Invest. 14, 343-49, (1965)

71. UNSELD, H.: Der Einfluß einer stromafreien Hämoglobinlösung auf den Kreislauf und die Nierenfunktion im hämorrhagischen Schock. Langenbecks Archiv Chir. Suppl. Chir. Forum, 403-6, (1972)

72. UNSELD, H.: Blutersatz durch stromafreie Hämoglobinlösung.
Anaesthesiologie und Wiederbelebung Bd. 85, Springer, Berlin 1974

73. WETTER, E.: Bau und Funktion des Gefäßsystems. In: KEIDEL, W.D.: Lehrbuch der Physiologie 4. Aufl. 6, Thieme, Stuttgart 1975

74. WOLFE, R.R. and HORVATH, S.M.: Hemodynamic Responses to Acute Hematokrit and Blood Volume Alterations in Rats.
Europ. J. Appl. Physiol. 35, 159-66, (1976)

75. ZOLLINGER, H.U.: Anurie bei Chromoproteinniere.
Thieme, Stuttgart 1952

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bedanke ich mich herzlich bei Herrn Professor Dr. Junger. Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. Heller, Frau Dr. Mildner, Herrn Dr. Lenz und Herrn Dr. Schneider, die mich bei der Durchführung der Arbeit beraten haben. Bedanken möchte ich mich außerdem noch für die Hilfe der Damen des Labors der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen.

Lebenslauf

Am 4. Juni 1954 wurde ich, Josef Erwin Deibler, als Sohn des Johannes Deibler und der Hilde Deibler in Hirrlingen geboren.

Von April 1961 bis April 1965 besuchte ich die Volksschule in Hirrlingen. Danach wechselte ich auf das Eugen-Bolz-Gymnasium in Rottenburg über. Im Mai 1969 legte ich in Untermarchtal das Landexamen ab und trat in das Bischöfliche Gymnasialkonvikt in Rottweil ein. Von dort besuchte ich das Albertus-Magnus-Gymnasium, wo ich am 27. Juni 1973 in der neugestalteten gymnasialen Oberstufe die Allgemeine Hochschulreife erwarb.

Meinen Wehrdienst leistete ich von Juli 1973 bis Juni 1975 ab.

Anschließend begann ich im WS 1975/76 an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen das Studium der Medizin. Nach Ablegen der Ärztlichen Vorprüfung im SS 1977 folgte der Klinische Abschnitt mit den drei Teilen des Staatsexamens. Im Praktischen Jahr arbeitete ich von April 1981 bis April 1982 am Kreiskrankenhaus Reutlingen. Dort bestand ich am 30. April 1982 die Ärztliche Prüfung.

Mit Wirkung vom 13. Mai 1982 wurde mir die Approbation als Arzt erteilt.

Seit November 1982 arbeite ich als Assistenzarzt in der Inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Hechingen.

Im März 1979 begann ich unter Anleitung von Professor Dr. Junger an dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie und Transfusionsmedizin der Universität Tübingen mit den Arbeiten an meiner Dissertation, in der die Auswirkungen von stromafreien polymerisierten Hämoglobinlösungen auf die Organe der Ratte untersucht werden.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (0 74 72) 2 21 45